

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

581

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

LAFFLY Paulette, Josette, Louisette

née le 7 Mars 1915 à PONTARLIER (Doubs)

TITRE :

ESSAI D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT HYPOTENSEUR
LE TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE

PRÉSIDENT

M. le PROFESSEUR CHEYMOL

ÉDITEUR

C. C.

8, Faubourg Poissonnière
PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

NOM DU CANDIDAT : LAFFLY

PRENOM : PAULETTE

DATE DE LA SOUTENANCE

N ° D'ORDRE :

1 -

LAFFLY Paulette
Essai d'un nouveau
Médicament Hypotenseur
Le Triméthoxycinnamate
de Reserpyle
Paris Dact. In 4° 43 pages
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. C.C. Paris

2 -

LAFFLY Paulette
Essai d'un nouveau
Médicament Hypotenseur
Le Triméthoxycinnamate
de Reserpyle
Paris Dact. In 4° 43 pages
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. C.C. Paris

3 -

LAFFLY Paulette
Essai d'un nouveau
Médicament Hypotenseur
Le Triméthoxycinnamate
de Reserpyle
Paris Dact. In 4° 43 pages
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. C.C. Paris



4 -

LAFFLY Paulette
Essai d'un nouveau
Médicament Hypotenseur
Le Triméthoxycinnamate
de Reserpyle
Paris Dact. In 4° 43 pages
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. C.C. Paris

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

LAFFLY Paulette, Josette, Louissette
née le 7 Mars 1915 à PONTARLIER (Doubs)

TITRE :

ESSAI D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT HYPOTENSEUR
LE TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE

PRÉSIDENT

M. le PROFESSEUR CHEYMOL



ÉDITEUR

C. C.
8, Faubourg Poissonnière
PARIS

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
LE 15 JUILLET 1879
PAR
M. J. PROSPER CHÉVALER
LE TRIMESTRIER MÉDICAMENT HYPOSTASIS
LE TRIMESTRIER MÉDICAMENT DE RÉSERVATION
M. J. PROSPER CHÉVALER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.),
GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.),
LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
OLIVIER (E.), RICHEL (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel).....	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	BAUMANN (J.)
Bactériologie.....	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
	{ Beaujon..... SICARD (A.)
	{ Cochin..... QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales.....	{ Hôtel-Dieu..... MENEGAUX (G.)
	{ Saint-Antoine..... GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière..... MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique }.....	FEVRE (M.)
(Enfants Malades) }	
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice }.....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
(Cochin) }	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)

MM.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	(St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	(Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	(Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	(Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	(Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	(Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	(Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	(Broussais)	GENNES (L. de)
	(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
	(Lariboisière)	SOULIE (P.)
	(Pitié)	DREYFUS (G.)
	(St-Antoine)	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie	(Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie	(Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque)	LACOMME (M.)
	(Port-Royal)	N...
	(Tarnier)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique	(Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	(Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale	(Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	(Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	(Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	(St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	(Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	(Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	(Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	(St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	(Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N...
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANINON (P.)
Médecine du Travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER ((G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		N...

	MM.
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel).....	BARGETON (D.)
Physique médicale.....	DOGNON (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	PATEL (J.)
Thérapeutique.....	BROUET (G.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie.....	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr.s.ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Bactériologie.....	{ NEVOT (A.) pr.s.ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	{ DESGREZ (P.) pr.s.ch. POLONOSKI (J.), m.conf. SCHAPIRA (G.), m.conf.
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.), m.conf.
Carcinologie.....	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie.....	TUCKMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie.....	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.....	{ COUJARD (R.) pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie.....	CORNET (A.)
Hygiène.....	{ BOYER (J.), pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses.....	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)

	MM.
Médecine légale.....	{ DEROBERT (L.), pr.s.ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail.....	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie.....	DAVID (M.)
Neurologie.....	LHERMITTE (F.)
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique.....	{ MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
	{ BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Ophthalmologie.....	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Orthopédie.....	DEBAIN (J.)
Oto-rhino-Laryngologie.....	{ BRUMPT (L.C.), pr.s.ch. CHABAUD (A.)
Parasitologie.....	{ BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr.per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER FERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale.....	SCHNEIDER (J.)
	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.)
Pathologie expérimentale.....	{ LOEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.)
Pathologie médicale.....	

	MM.
	{ BUGÉ (A.)
	{ CASTAIGNE (P.), m.conf.
	{ CATINAT (J.)
	{ CONTAMIN (F.)
	{ COURY (C.)
	{ FREZAL (J.)
Pathologie médicale (suite)	{ HOUSSET (E.)
	{ LAROCHE (Cl.)
	{ LESOBRE (R.)
	{ MACREZ (C.)
	{ NICK (J.)
	{ PEQUIGNOT (H.), m.conf.
	{ ROYER (P.)
	{ WOLFROMM (R.)
	{ JOSEPH (R.)
Pédiatrie-Puériculture	{ MANDE (R.)
	{ MOZZICONACCI (P.)
	{ POLONOVSKI (C.)
	{ ROSSIER (A.)
	{ LEVY (Mlle J.), pr.s.ch.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.)
	{ LECHAT (P.)
	{ PARROT (J.), pr. s. ch.
Physiologie	{ DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo-ptisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	{ CERNEA (P.)
Stomatologie	{ CHAPUT (Mme), m.c.agr.
	{ GRELLET (M.)
	{ CHASSAGNE (P.)
Thérapeutique	{ LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

	MM.
	{ ABOULKER (P.)
	{ AMELINE (A.)
	{ HUGUIER (J.)
	{ LEGER (L.)
Clinique chirurgicale	{ OLIVIER (C.)
	{ PADOVANI (P.)
	{ POILLEUX (F.)
	{ ROUX (M.)
	{ VERNE (J.-M.)

	MM.
	HAGUENEAU (J.), pr.s.ch.
	BOUDIN (G.)
	CONTE (M.)
	DOMART (A.)
Clinique médicale.....	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
	TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique.....	SEZE (S.de)
	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale.....	MAYER (M.)
	MERCIER (R.)
	RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique.....	DESVIGNES (P.)
	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), pr.s.ch.
Biochimie médicale.....	ETTORI (J.), pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), pr.s.ch.
Secrétaire générale de la Faculté.....	M. LENA (J.)
Secrétaires.....	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque.....	M. le Docteur HANN (A.)
Conservateurs.....	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires.....	{ Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A MES PARENTS,

A MA FAMILLE, ET PLUS PARTICULIEREMENT A
MONSIEUR ET MADAME ROBERT GAUTHIER.

A MES AMIS.

A Monsieur le PROFESSEUR J. CHEYMOL

Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette Thèse.

A Monsieur le Docteur J. VIGNALOU

Pour le grand honneur qu'il m'a fait
en me confiant le sujet de cette Thèse
et pour la part immense qui lui revient
dans ma formation médicale.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P. BERTHAUX

Pour l'aide considérable qu'il m'a
apportée dans l'élaboration de ce
travail.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde gratitude.

ESSAI D'UN NOUVEAU MEDICAMENT HYPOTENSEUR

LE TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE

* *

*

I N T R O D U C T I O N

Dès la plus haute antiquité, l'Inde connaissait quelques-unes des vertus thérapeutiques des racines de différentes espèces de Rauwolfia, parmi lesquelles Rauwolfia Serpentina était la plus utilisée. L'usage en était très répandu dans le traitement des dysenteries, de certaines fièvres, et des morsures de serpent.

Plus tard, les médecins hindous découvraient les propriétés sédatives des Rauwolfia qu'ils prescrivaient contre l'insomnie et dans les maladies mentales.

Au dix-septième siècle, l'usage de ces plantes s'est étendu à l'Europe. Mais c'est beaucoup plus récemment qu'en les utilisant pour leurs propriétés sédatives, les médecins hindous découvrirent leur action sur l'hypertension artérielle.

Les essais cliniques furent malaisés, et les premiers observateurs enregistrèrent des résultats parfois contradictoires : le genre Rauwolfia, qui appartient aux apocynacées, compte quarante à cinquante espèces, les propriétés pharmacologiques varient d'une espèce à l'autre, elles varient aussi avec leur lieu d'origine.

De plus, il n'existait pas d'extrait purifié et stable, aussi de nombreuses recherches furent-elles effectuées aux Indes, où, en 1931, S.S. SADDIQUI et R.M. SADDIQUI publièrent les résultats des travaux qui leur avaient permis d'isoler cinq alcaloïdes répartis en deux groupes :

- le groupe de l'Ajmaline, du nom du médecin hindou qui le premier en signala les propriétés hypotensives,
- le groupe de la Serpentine.

Depuis, les travaux se sont multipliés, portant sur l'ensemble des Rauwolfia, mais plus spécialement sur Rauwolfia Serpentina, la plus répandue

dans la nature, et qui semble aussi la plus riche de propriétés pharmacologiques. Actuellement plus de 20 alcaloïdes ont été isolés et étudiés.

Après CHOPRA qui, en 1933, en étudia sur l'animal les propriétés sédatives et hypotensives, VAKIL en 1940 et 1949, BATHIA en 1942, WILKINS et JUDSON, ARNOLD et BROCK, KLANSGRABER en 1953, KAUNTZE et JOINER en 1954, LOCKET en 1955, confirmèrent ces actions chez l'homme. Aussi, on utilise maintenant en thérapeutique, en plus de l'extrait total, quelques-uns des alcaloïdes de *Rauwolfia Serpentina*. La réserpine, sédative et hypotensive, la Raubasine, sympatholytique, sont déjà très largement employées. Le Triméthoxycinnamate de Réserpyle, second alcaloïde hypotenseur, est peu connu en France. Il fait l'objet de notre étude, qui nous a permis de confirmer chez l'homme son action hypotensive et son inocuité presque totale.

Après un bref rappel de la nature chimique de cet alcaloïde, nous envisagerons successivement l'action pharmacodynamique du Triméthoxycinnamate de Réserpyle chez l'animal, les données acquises jusqu'à ce jour sur son action hypotensive en clinique humaine, nous efforçant de dégager ses particularités par rapport à la Réserpine et à l'extrait total de R.S., enfin, les résultats de notre étude qui porte sur 80 malades, observés pendant 3 mois dans le service de notre Maître, le Docteur VIGNALOU, à l'Hôpital d'Ivry.

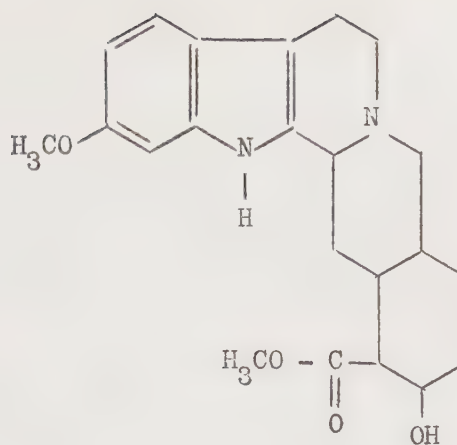
LE TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE

Le Triméthoxycinnamate de Réserpyle (T.C.R.) a été isolé de la racine de *Rauwolfia serpentina* Benth par KLOHS et collaborateurs en 1954.

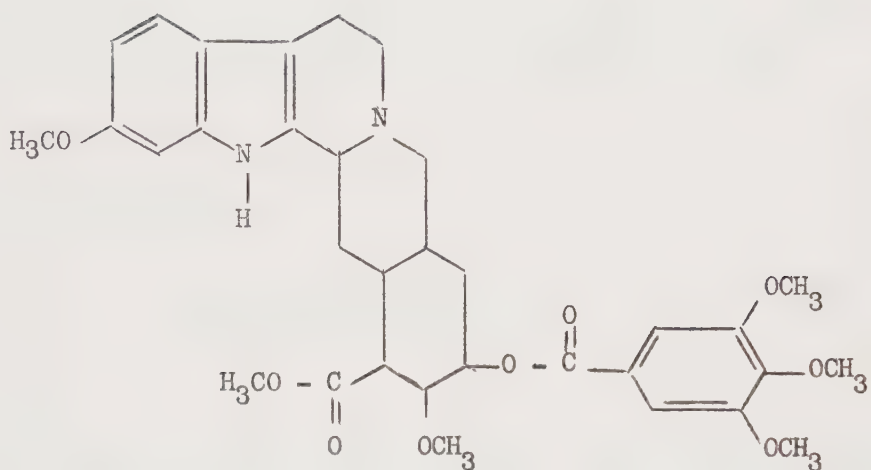
Sa grande ressemblance avec la Réserpine l'avait d'abord fait appeler Réserpinine.

Ainsi que les autres alcaloïdes de *Rauwolfia*, elle est très semblable à l'Yohimbine par la forme du noyau fondamental. Réserpine et T.C.R. en diffèrent essentiellement par la fixation au noyau d'un acide relié par estérification d'une fonction alcool. Il s'agit pour la Réserpine de l'acide 3-4-5 triméthoxibenzoïque, alors que le T.C.R. est caractérisé par la présence d'un acide 3-4-5-triméthoxycinnamique. (Tableau 1).

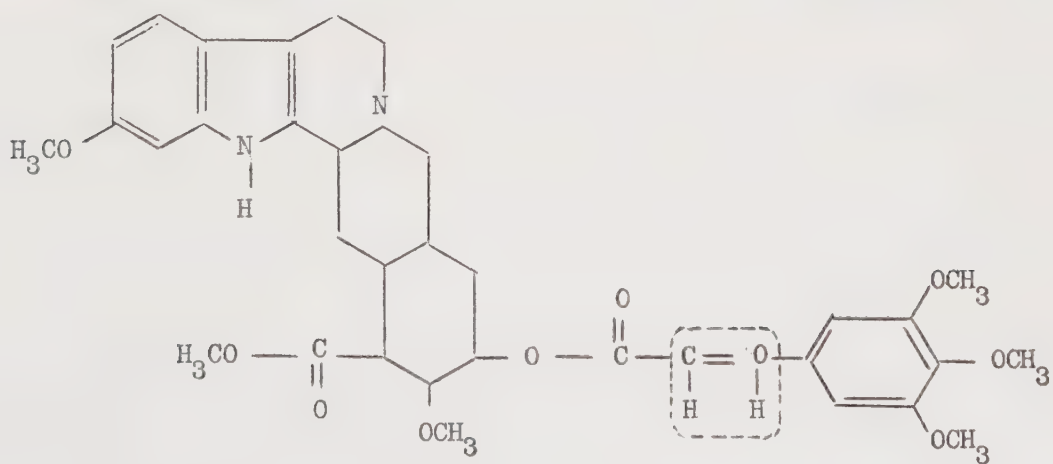
YOHIMBINE



RESERPINE



TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE



Chapitre I

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le Triméthoxycinnamate de Réserpyle a presque toujours été étudié par comparaison avec les autres alcaloïdes de Rauwolfia, avec une mixture d'alcaloïdes ou avec le Triméthoxybenzoate ou Réserpine.

T.C.R. et Réserpine ont des propriétés pharmacologiques assez différentes qui expliquent l'intérêt du T.C.R. dans le traitement de l'H.T.A.

A - Expérimentation sur l'animal :

1 - ETUDE DE LA TOXICITE

a) Toxicité aiguë

F. MERCIER (28) l'a étudiée chez la souris, en même temps que celle de la Réserpine.

- 6 lots de 6 animaux ont reçu respectivement 50, 60, 100 mg de Réserpine par kilogramme.

- 4 lots de 6 animaux ont reçu 200, 300... 500 mg de T.C.R. par kilogramme.

Les deux produits ont été administrés par voie sous-cutanée, en solution acétique diluée.

Les symptômes d'intoxication sont les mêmes pour les deux alcaloïdes, et F. MERCIER les décrit ainsi : "30 minutes après l'injection, les animaux somnolent en boule, les réflexes centraux sont diminués. Une heure après, ils sont prostrés, somnolents, les yeux fermés. Il y a hyper-réflexivité au toucher. Le lendemain on note prostration, dyspnée, diarrhée, larmoiement, tremblement".

Cependant une première différence apparaît entre les deux alcaloïdes :

- alors que, pour la Réserpine la D.L. 50 est de 70 mg/kg
- il faut atteindre 283,5 mg/kg avec le T.C.R.

Il est donc quatre fois moins toxique que la Réserpine, comme le montre le tableau 2.

D'autres expérimentateurs, en utilisant d'autres voies d'administration, ont obtenu :

- chez la souris :

D.L. 50 : 65 mg/kg par voie intrapéritonéale
25 mg/kg par voie intraveineuse
500 mg/kg per os.

- chez le rat, par voie intrapéritonéale :

D.L. 50 : 74 mg/kg.

b) Toxicité chronique

Étudiée chez le rat.

Durant plusieurs semaines, des rats ont reçu quotidiennement 10 mg/kg de T.C.R.

Seule a été notée une action sédatrice de degré variable, mais aucun symptôme pathologique ne fut observé.

2 - ETUDE DE L'ACTION SEDATIVE

De multiples méthodes expérimentales ont été récemment utilisées pour mettre en évidence les actions "sédatives" ou "tranquillisantes". Il n'est pas possible actuellement d'en fournir une classification indiscutée, un petit nombre d'ailleurs ont été appliquées à l'étude du Triméthoxycinnamate de Réserpyle. Nous nous bornerons à rappeler les principaux résultats expérimentaux obtenus par les pharmacologues.

La réponse au T.C.R. est assez variable d'une espèce animale à l'autre. Le chien et le chat paraissent plus sensibles que le singe et les rongeurs.

A - Chez la souris :

Au cours de plusieurs séries d'expériences, CRONHEIM C. et TOEKES I.M (13) ont pratiqué plusieurs sortes de tests, ainsi que KRONEBERG (24).

a) Prolongation de la durée du sommeil induit par le pentobarbital :

Des groupes de souris de 17 à 21 grammes ont reçu des doses croissantes, intrapéritonéales de T.C.R.

Deux heures plus tard étaient injectés par la même voie 65 mg de pentobarbital.

La durée du sommeil fut appréciée par la recherche du "righting-reflex" ou réflexe de redressement, qui consiste à observer si l'animal, placé sur le dos, reprend en moins de 30 secondes sa position normale.

Au-dessus de 5 mg de T.C.R. par kg, la durée de sommeil est nettement modifiée, elle augmente avec la dose.

Dans l'heure qui suit l'injection, l'action sédatrice se manifeste par une réduction importante de la motilité volontaire.

b) Ptosis de la paupière :

Il a été proposé comme test biologique de l'activité "Réserpine-like" chez la souris.

Il survient dans les deux heures après l'injection intrapéritonéale

de 2 mg au moins de T.C.R. Des doses beaucoup plus importantes, égales ou supérieures à 30 mg par kg seraient sans doute nécessaires pour obtenir l'effet maximum traduit par l'occlusion complète des yeux.

Pour KRONEBERG, l'activité du T.C.R. est ici huit fois moindre que celle de la Réserpine.

c) Chute dans la cage tournante :

C'est un test de dépression du système nerveux central.

Le T.C.R. en solution ou en suspension est administré per os, à doses croissantes, à des souris.

Les animaux sont placés trois heures plus tard dans les cages tournantes pour une durée de soixante minutes.

Les résultats exprimés en pourcentage de chute des animaux testés par rapport au groupe contrôle, montrent que l'action sédatrice du T.C.R. est ici 3 à 4 fois moindre que celle de la Réserpine. (Tableaux N^{os} 2 et 3).

B - Chez le rat :

CRONHEIM et TOEKES (10), après injection intra-péritonéale de 10 mg de T.C.R. par kilog notent au bout de 15 minutes, une sédation marquée accompagnée d'une abondante rhinorrhée.

Cependant, de JONGH et coll. (20) n'ont obtenu aucun effet sédatif avec des doses de 0,120 à 2 mg par kg en injection intra-musculaire, ni avec 2 à 3 mg par kg per os.

C - Chez le cobaye et le lapin :

D'après KRONEBERG, le T.C.R. est quatre fois moins actif que la Réserpine chez le cobaye, sept fois moins chez le lapin.

D - Chez le chat et le chien :

Pour le même auteur, les deux alcaloïdes ont une action semblable chez le chat, alors que le chien serait plus sensible au T.C.R.

COMPARAISON ENTRE RESERPINE ET TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE

T e s t	Animal	Dose active de Réserpine	Dose active de T.C.R.
Sommeil produit par le Pentobarbital	Souris	1	3,3
Chute dans une cage tournante	"	1	10
Protection contre une dose léthale d'amphétamine	"	1	19
Ptosis	"		7,5
Sédation	Chien	1	0,4
Relâchement de la membrane nictitante	"	1	0,4
Hypotension	"	1	0,5

D'après CRONHEIM C. et TOEKES I.M. (11)

Alcaloïdes	Nombre d'animaux	DE.50 de chute (en mg/kg)	%	Nombre d'animaux	DE.50 de chute (en mg/kg)	%
Résérpine	265	7 (6-8)	2 (1,7-2,3)	506	17 (13-22)	7,6 (5-12)
Triméthoxycinnamate de Résérpyle	158	26 (20-34)	3,2(2,2-4,5)	360	30 (25-36)	4,3 (2,9-6,2)

Comparaison de l'activité sédatrice de la Résérpine et du T.C.R. par voie orale chez la souris,
mesurée en pourcentage de chute dans la cage tournante.

D'après CRONHEIM et TOEKES (13)

CRONHEIM, CAWTHORNE et coll. (10) après l'avoir administré par voie orale pendant 6 jours ou après avoir pratiqué une seule injection intra-veineuse à la dose minima de 250 γ par kg estiment qu'il est très difficile de mettre en évidence, dans ces conditions, une action sédative chez le chien. Elle semble n'être obtenue qu'à haute dose (Tableau 4).

Chez le chat, les hautes doses de T.C.R. tendraient à augmenter l'agressivité des animaux.

3 - COMPARAISON ENTRE L'ACTION SEDATIVE DU TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE ET CELLE DES BARBITURIQUES.

La sédation obtenue avec le T.C.R. et les alcaloïdes du Rauwolfia, est différente de celle que donnent les barbituriques. En effet, il est toujours possible de réveiller l'animal par des stimuli extérieurs. Elle ne provoque jamais d'anesthésie générale. Les réflexes pupillaires à la lumière ne sont jamais abolis.

4 - INTERACTION AVEC LA MORPHINE

F. MERCIER (28) a étudié, chez le rat et la souris, l'action protectrice de la Réserpine et du T.C.R. contre l'agitation morphinique.

L'action protectrice est nette, tant préventive que curative, mais le T.C.R. est quatre fois moins actif que la Réserpine. Il agit moins longtemps. Il est aussi moins toxique puisqu'aucun animal ne meurt au cours de l'expérience avec le T.C.R., alors que l'on compte 20 % de morts avec la Réserpine à dose protectrice.

Des différences d'action entre les deux alcaloïdes sont d'ailleurs mises en évidence par les tracés électroencéphalographiques.

5 - L'ELECTROENCEPHALOGRAMME

HIMWICH et RINALDI, LONGO et NAPOLITO, GONNARD et coll. ont montré qu'après injection de T.C.R. au lapin, le tracé est caractérisé par le ralentissement du rythme de base, qui apparaît d'emblée, et par l'accroissement

Doses en γ /kg et voie d'administration	Nombre d'animaux	Pulsations	Pression artérielle moyenne	Action sédatrice	Chute membrane nictitante	Diarrhée
250 I.V.	3	98 $\pm$ 19	69 $\pm$ 8	3/3	3/3	3/3
50 "	3	106 $\pm$ 25	81 $\pm$ 9	3/3	3/3	3/3
25 "	3	136 $\pm$ 25	93 $\pm$ 9	0/3	0/3	1/3
10 "	3	104 $\pm$ 12	99 $\pm$ 12	0/3	1/3	1/3
5 "	3	104 $\pm$ 18	106 $\pm$ 26	0/3	1/3	0/3
50 orale	10	76 $\pm$ 23	80 $\pm$ 9	9/10	10/10	10/10
15 "	10	83 $\pm$ 25	85 $\pm$ 8	4/10	10/10	9/10
5 "	9	91 $\pm$ 25	76 $\pm$ 15	0/9	4/9	5/9
1 "	10	112 $\pm$ 25	104 $\pm$ 20	0/10	6/10	3/10
Contrôle	56	145 $\pm$ 37	117 $\pm$ 18	0/56	0/56	0/56

Résultats obtenus chez le chien après une seule dose I.V. ou 5 jours d'administration orale de T.C.R. Les différentes actions sédatrices (sommeil et chute de la membrane nictitante) et digestive ont été enregistrées avant anesthésie.

D'après CRONHEIM G., BROWN W., CAWTHORNE J., TOEKES M.I. et UNGARI J. (10)

TABLEAU N° 4

de l'amplitude des tracés caractéristiques de l'état de relaxation. Ce tracé, monophasique, s'oppose nettement à celui de la Réserpine, diphasique, où une période d'activation primaire précède la phase de sédation.

F. MERCIER l'a étudié chez le chien et le chat :

- Chez le chien :

Le T.C.R., à la dose de 1 mg par kg ne modifie pas le tracé électrocortical. Avec 4 mg par kg, le tracé est légèrement ralenti, avec apparition de bouffées en fuseau. Il faut atteindre 5 mg par kg pour observer une diminution de voltage du tracé qui demeure cependant rapide, mais avec des bouffées plus nombreuses. Il n'existe aucune action dépressive sur l'excitabilité épileptogène du cortex. La crise épileptique obtenue par stimulation électrique est généralisée et de même durée qu'en l'absence de médication.

- Chez le chat :

A la dose de 0,2 mg par kg en injection intra-veineuse, on observe un ralentissement du tracé avec diminution des voltages de base. Cependant les décharges hypothalamiques provoquées par la morphine ne sont pas supprimées. Il faut atteindre 5 mg par kg pour que soit net le ralentissement des rythmes cérébraux.

A ces doses, le T.C.R. ne modifie pas les effets activateurs et convulsivants de la strychnine.

L'auteur conclut que le T.C.R. malgré ses propriétés tranquillisantes déprime peu le système activateur réticulaire.

6 - EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

Ils sont quantitativement beaucoup plus proches de ceux qui sont observés avec la Réserpine.

Les doses efficaces des deux alcaloïdes sont ici beaucoup plus voisines.

Les différents travaux effectués visent non seulement à préciser les propriétés hypotensives du T.C.R., mais aussi à définir son lieu et son

mode d'action ainsi que ses rapports avec les affecteurs et effecteurs physiologiques des zones vaso-sensibles.

Ils portent aussi sur le rôle éventuel de la 5-Hydroxytryptamine ou sérotonine dans l'activité pharmacologique du T.C.R. et de la Réserpine. Il semble en effet que les alcaloïdes de Rauwolfia entraînent une libération de sérotonine au niveau des tissus. Celle-ci a, d'ailleurs, une activité pharmacologique voisine de celle du T.C.R.

Les expérimentateurs ont utilisé des animaux normaux et des animaux rendus hypertendus par une agression rénale expérimentale.

D'autre part, sur diverses préparations, ils ont étudié les modifications apportées à la réponse hypertensive, obtenue par les moyens habituels de stimulation, employés au laboratoire :

- excitation électrique élective par la méthode stéréotaxique avec ou sans ablation de segments médullaires ou encéphaliques ;
- élévation de pression du liquide céphalo-rachidien par une injection intra-rachidienne de sérum physiologique ;
- occlusion bilatérale des carotides, seule ou accompagnée de neurotomie et de gangliectomie sino-carotidienne avec ou sans bivagotomie ;
- excitation faradique du vague après section ;
- stimuli douloureux, en particulier au niveau du sciatique ;
- injections d'adrénaline et de noradrénaline.

A - Chez l'animal non anesthésié :

HUTCHEON (18) chez le chien normotendu, note une baisse constante de la pression sanguine après une seule dose intra-veineuse de 50 à 400 γ par kg de T.C.R. Il existe chez quelques animaux une élévation passagère de la T.A., avant la phase hypotensive prolongée, qui dure plusieurs jours. Les mêmes résultats avaient été obtenus avec la Réserpine.

La dose capable de diminuer de 25 % en 24 heures, la valeur de la pression artérielle est, pour HUTCHEON de 65 γ par kg pour le T.C.R., alors que 90 γ par kg de Réserpine sont nécessaires pour obtenir un effet semblable.

La bradycardie est proportionnelle à la chute tensionnelle.

B - Chez l'animal anesthésié :

En dehors de l'action directe sur la pression artérielle quelques-uns des auteurs ont plus particulièrement étudié les modifications de la réponse hypertensive aux divers stimuli plus haut cités.

1) Action directe sur la pression artérielle et le coeur.

a) HUTCHEON (18), chez le lapin, compare l'action du T.C.R. et de la Réserpine.

25 lapins reçoivent pendant 5 jours le médicament par voie intrapéritonéale. Les animaux sont divisés en groupes recevant respectivement 12, 36, 108 γ par kg de T.C.R. Le 5ème jour les lapins sont anesthésiés à l'uréthane et la T.A. enregistrée. Un groupe d'animaux non traités sert de contrôle.

Les pressions sanguines moyennes du groupe contrôle et des groupes de lapins traités sont à ce moment de 94, 85, 80, 65 mm Hg, la chute de la T.A. est donc proportionnelle à la dose de T.C.R. administrée.

Il n'a pas été observé de différence significative entre Réserpine et T.C.R. : tous deux abaissent la T.A. sans agir notablement sur la fréquence cardiaque.

b) de JONGH (20) a utilisé des rats rendus hypertendus par agression rénale expérimentale.

Son étude porte sur divers alcaloïdes de Rauwolfia parmi lesquels Réserpine et T.C.R. :

- 3 groupes de 8 rats ont reçu les alcaloïdes par voie orale aux doses de 2, 16, 32 mg par kg ;

- 3 groupes semblables les ont reçus par voie intra-musculaire aux doses de 0,125 mg, 0,50 mg, 2 mg par kg.

La chute consécutive de la pression artérielle a été constamment observée. Il ressort de cette étude que Réserpine et T.C.R. semblent les plus

puissants alcaloïdes hypotenseurs tirés de Rauwolfia et que leur action est qualitativement et quantitativement identique chez le rat.

c) Chez le chat, KRONEBERG (24), en employant des doses moindres, 15 à 100 γ par kg a obtenu des résultats semblables sur la T.A. avec les deux alcaloïdes.

2) Modifications de la réponse aux stimuli hypertensifs

Elles ont été étudiées par CRONHEIM et coll. (10). F. MERCIER en a précisé quelques particularités au cours de son étude électroencéphalographique.

BHARGAVA et BORISON (2, 3), ont tenté de décrire le mode et le lieu d'action du T.C.R., que discute également BEIN (4).

CRONHEIM, BROWN et coll. (10) ont administré le T.C.R. à des chiens, par voie orale pendant 5 jours, ou par voie intra-veineuse en une seule injection, à la dose minima de 100 γ par kg. Le 6ème jour, après anesthésie au pentobarbital et mise en place d'une aiguille intra-fémorale destinée à l'enregistrement de la pression sanguine et du rythme cardiaque, le T.C.R. est injecté par voie intra-veineuse. Un groupe reçoit 100 γ par kg, l'autre 300 γ par kg. Ils sont comparés à un groupe-témoin. L'enregistrement des différentes réponses réflexes est pratiqué avant et après bivagotomie, et toutes les heures jusqu'à la 7ème heure après l'injection du médicament. (Tableau N° 5).

Comparé à un mélange d'alcaloïdes (Rauwiloïd) et à doses égales, le T.C.R. a une activité supérieure à celle du mélange d'alcaloïdes, et du même ordre que celle de la Réserpine.

Les modifications des réponses hypertensives sont obtenues avec une dose moindre :

- l'hypertension consécutive à l'occlusion bilatérale des carotides est réduite de façon significative ;

- la réponse hypertensive primaire à la stimulation vagale centrale a disparu ;

	Doses en %/kg	Nbre de chiens	Avant T.C.R.		Après injection de T.C.R.						
			Pré- vagotomie	Post- vagotomie	1 heure	2 heures	3 heures	4 heures	5 heures	6 heures	7 heures
Pression artérielle moyenne en mm Hg	100	4	154 ± 23	156 ± 34	147 ± 30	151 ± 39	168 ± 16	142 ± 24	139 ± 27	128 ± 37	119 ± 36
	300	5	142 ± 10	145 ± 8	146 ± 16	143 ± 11	131 ± 18	117 ± 18	106 ± 35	101 ± 40	91 ± 35
	C	7	134 ± 16	142 ± 26	131 ± 11	138 ± 17	146 ± 17	150 ± 17	151 ± 16	151 ± 8	144 ± 10
Occlusion bilatérale des carotides	100	4	50 ± 27	57 ± 25	63 ± 37	69 ± 33	92 ± 11	69 ± 26	65 ± 26	58 ± 36	49 ± 30
	300	5	66 ± 38	72 ± 24	83 ± 24	82 ± 22	54 ± 37	39 ± 23	47 ± 33	37 ± 27	23 ± 17
	C	7	36 ± 14	51 ± 17	58 ± 30	61 ± 30	69 ± 34	71 ± 36	72 ± 28	62 ± 31	55 ± 13
Stimulation vagale centrale	100	4		4/4 32 ± 27	4/4 29 ± 27	4/4 20 ± 12		2/4 9 ± 12	1/4 13	1/4 7	0/4
	300	5		5/5 74 ± 28	5/5 55 ± 15	5/5 33 ± 19	3/5 26 ± 11	3/5 16 ± 20	1/5 36	1/5 34	1/5 24
	C	7		7/7 35 ± 16	7/7 44 ± 29	7/7 41 ± 19	7/7 42 ± 23	7/7 45 ± 21	7/7 35 ± 14	7/7 48 ± 11	7/7 45 ± 9

Réponse cardio-vasculaire du chien anesthésié enregistrée d'heure en heure, après injection intra-veineuse de T.C.R.

D'après CHRONHEIM et TOEKES (10)

TABEAU N° 5

- la réaction à l'hypoxie a été bloquée chez 2 sur 4 des animaux recevant 100 γ par kg, chez 3 sur 4 lorsqu'ils ont reçu 300 γ par kg ;

- le T.C.R. n'a pas d'action appréciable sur l'hypertension provoquée par injection d'adrénaline ou de noradrénaline. (Tableau N° 6).

Il n'a pas été noté de bradycardie au cours de ces expériences.

Enfin, le tableau montre que le T.C.R., comme la Réserpine, agit au bout d'un temps de latence qui varie de 3 à 7 heures selon les doses administrées.

Le chien serait plus sensible à l'action hypotensive du médicament que les autres espèces et les auteurs soulignent la grande analogie entre l'activité expérimentale chez cet animal et les résultats thérapeutiques obtenus chez l'homme.

3) Ralentissement de la fréquence cardiaque.

La plupart des auteurs ont noté une certaine bradycardie. Elle est moindre avec le T.C.R. qu'avec la Réserpine et semble proportionnelle à la baisse de pression artérielle.

4) Actions secondaires.

Aux doses élevées, égales ou supérieures à la dose sédatrice, s'observent : diarrhée, myosis, congestion nasale, rhinorrhée.

KRONEBERG (24) a recherché si, en analogie avec la réserpine, le T.C.R. avait une influence sur le taux de la glycémie :

- à doses élevées, les deux alcaloïdes sont hyperglycémisants. Cependant, si la dose sédatrice de T.C.R. est plus élevée que celle de réserpine, la marge entre doses sédatrices et hyperglycémisantes est plus étroite avec le T.C.R. qu'avec la réserpine.

	Chiens traités (9)			Contrôle (15)		
	T.A. moy. mm Hg	Moyenne des maxima mm Hg	%	T.A. moy. mm Hg	Moyenne des maxima mm Hg	%
Adrénaline	104 ± 17	82 ± 23*	80 ± 24	127 ± 20	32 ± 13	25 ± 10
	99 ± 17	126 ± 38*	127 ± 19	121 ± 15	70 ± 21	58 ± 17
Isuprel	97 ± 22	46 ± 21	46 ± 14	133 ± 18	54 ± 13	41 ± 10
Carotid.occl. bil. (30 secondes)	89 ± 26	10 ± 9*	11 ± 9	133 ± 18	36 ± 23	27 ± 17
Hypoxie	90 ± 21	22 ± 13*	25 ± 14	134 ± 16	34 ± 23	25 ± 17

* différence significative avec contrôles.

Réponse cardio-vasculaire du chien anesthésié par pentobarbital, après médication orale par T.C.R.
(50 γ/kg/j/5 jours).

D'après CRONHEIM et TOEKES (10)

7. LIEU ET MODE D'ACTION DU TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE

L'ensemble des travaux portant sur le Triméthoxycinnamate de réserpyle et les alcaloïdes du Rauwolfia permettent d'en constater l'action hypotensive expérimentale, d'intensité d'ailleurs variable, selon l'espèce animale étudiée.

Le lieu et le mode d'action ne sont pas encore connus avec certitude.

Pour de nombreux auteurs, il est situé dans l'hypothalamus. Les activités physiologiques connues du diencephale rendent très vraisemblable une telle localisation. Les observations concernant les réponses réflexes vasopressives, plus particulièrement celles suivant l'occlusion des carotides et l'excitation du bout central du pneumogastrique et du sciatique suggèrent une action centrale, mais n'apportent pas la preuve indiscutable de l'intervention de l'hypothalamus.

Afin de cerner au plus près les lieux sensibles à l'action des Rauwolfia, BHARGAVA et BORISON (2 et 3 et Tableau N° 7) ont excité électivement les centres spinaux et supra-spinaux sur diverses préparations animales chez lesquelles avait été pratiquée l'ablation du névraxe à différents niveaux.

- les centres supra-spinaux ont été excités électivement par une aiguille bipolaire orientée par un appareil stéréotaxique ;

- la réponse hypertensive spinale a été sollicitée par une augmentation de la pression intra-rachidienne consécutive à l'injection de sérum physiologique dans le canal rachidien jusqu'à une pression déterminée (150 mm Hg), après ligature haute de la moelle, ce qui permet de juger de l'activité vasomotrice spinale en dehors de l'influence des centres supérieurs.

L'action des alcaloïdes sur l'hypertension adrénalinique a été également étudiée.

La pression artérielle a été mesurée le plus souvent à la carotide, quelques fois à la fémorale et les alcaloïdes ont été injectés par voie intra-veineuse fémorale, à la dose de 5 mg/kg pour le T.C.R., de 1 à 20 mg/kg pour la Réserpine.

Produit	Modification de Pression artérielle	Diminution de la Réponse hypertensive		
		Supra-spinal (électrique)	Spinal ("C.S.F. compression")	Périphérique adrénaline et noradrénaline
Réserpine	↓	+	0	0
Triméthoxycinnamate de Réserpyle	↓	+	0	0
5-Hydroxytryptamine	↑↓	+	0	0

Effets de la Réserpine et du T.C.R., ainsi que de la 5.H.T. sur la pression artérielle au repos et sur les réponses hypertensives obtenues :

- 1) par stimulation électrique des centres vaso-moteurs supra-spinaux
- 2) par compression des centres médullaires obtenue par élévation de pression du L.C.R. chez l'animal spinal
- 3) ainsi que par adrénaline et noradrénaline.

D'après BHARGAVA et BORRISON (3)

Les conclusions, quant à l'action centrale des substances injectées, ne sont tenues pour valables que pour les résultats obtenus au-delà de 5 minutes après leur administration, afin d'éliminer une possible hypotension immédiate et transitoire, telle qu'il s'en était produit lors de l'injection du mélange d'alcaloïdes ; les expériences sur l'animal spinal ont confirmé l'origine périphérique, cardiaque ou vasculaire, de cette hypotension passagère.

Toutes ces expériences ont été pratiquées sur le chat anesthésié au pentobarbital ou à l'éther, vagotomisé et maintenu en respiration artificielle. On a associé dans quelques cas, la section du nerf sino-carotidien avec ou sans gangliectomie.

De cette étude, il ressort que réserpine et T.C.R. produisent les mêmes effets sur les réponses aux divers stimuli hypertensifs, ainsi que chez l'animal au repos.

a) Le niveau de la pression sanguine hors de toute action excitatrice n'est pas modifié de façon appréciable.

b) La réponse pressive bulbaire est légèrement déprimée, ainsi que la réponse hypothalamique :

- cette dépression, seulement partielle ne porte en effet que sur la réponse-seuil (réponse effective au plus petit stimulus employé) ;

- la réponse optimale (réponse obtenue par le stimulus le plus fort qui permette un retour rapide de la pression sanguine à la ligne de base et ne déclenche aucun mouvement indésirable du corps) n'est pas notablement modifiée. Elle paraît même parfois facilitée, ce qui semblerait indiquer une plus grande sensibilité des centres inhibiteurs que des centres vaso-presseurs à l'activité des alcaloïdes de Rauwolfia.

c) L'hypertension consécutive à l'occlusion bilatérale des carotides est nettement déprimée :

- après administration de T.C.R. l'enregistrement simultané du réflexe d'occlusion carotidienne et des réflexes vaso-presseurs et vaso-dépresseurs, obtenus par stimulation électrique bulbaire, met en évidence la dépression

survenant au même instant des deux réflexes vaso-presseurs ; cette dépression, due à l'action des alcaloïdes ne se produit qu'après élimination du réflexe dépresseur obtenu par stimulation électrique, ce qui pourrait indiquer une action directe inhibant le centre vaso-presseur, plutôt qu'une action secondaire par facilitation du centre vaso-dépresseur.

La décérébration modifie peu ces résultats qui ne sont cependant obtenus alors qu'avec une dose double de médicament.

Pour certains, l'opinion d'une situation supra-bulbaire des zones sensibles aux Rauwolfia en serait renforcée. On peut, cependant, avec BHARGAVA et BORISON objecter que la décérébration perturbe à tel point les mécanismes réactionnels qu'il est difficile de tirer de ce seul fait un argument valable en faveur d'une quelconque localisation.

Par ailleurs, on pouvait se demander si les Rauwolfia n'agissaient pas essentiellement sur les récepteurs sino-carotidiens, ainsi que le font les alcaloïdes de veratrum.

H. SCHMITT et Mme H. SCHMITT (35) ont étudié l'influence de la réserpine et du T.C.R. sur l'effet Bezold-Jarisch déclenché par la vératrine, qui consiste en l'apparition, après injection intra-veineuse de vératrine, de bradycardie, hypotension, apnée. Il est dû à l'action de la vératrine sur les récepteurs cardio-pulmonaires que certains considèrent comme presso-récepteurs, d'autres comme chimio-récepteurs.

Chez le chien, le chat, le singe, l'injection intra-veineuse de 0,1 à 1 mg/kg de T.C.R. ou de réserpine potentialise les phénomènes déclenchés par 0,005 à 0,020 mg/kg de vératrine. Cette potentialisation apparaît quelques minutes après l'injection intra-veineuse de vératrine, avant l'apparition de l'hypotension propre au T.C.R. ou à la réserpine. L'injection intra-cisternale n'accroît pas ou même diminue les effets de la vératrine ; la potentialisation de l'effet Bezold-Jarisch est donc indépendante d'une action bulbaire, mais aussi d'une action sur les centres carotidiens, puisque la section des vagues qui supprime cet ensemble de réactions, ne supprime pas l'action hypotensive de la réserpine et du T.C.R.

Cette absence d'action sur les récepteurs carotidiens est confirmée par la persistance de la dépression obtenue par le T.C.R. sur le réflexe

d'occlusion carotidienne, après énervation sino-carotidienne et gangliectomie.

d) Les réponses pressives à l'excitation du pneumogastrique et du sciatique sont toujours déprimées.

La réponse hypertensive primaire due à l'excitation du bout central du X sectionné est réduite même après section au-dessus du ganglion.

L'hypertension algique par excitation sciatique est également déprimée, mais moins que ne l'est la réponse-seuil d'excitation pressive bulbaire enregistrée simultanément.

e) La réponse à la compression de la moelle spinale n'est influencée ni par la réserpine, ni par le T.C.R.

f) De même aucune modification de l'hypertension adrénalinique n'a été observée.

Il ne semble pas exister d'action adrénolytique périphérique, mais seulement une dépression de la médullo-surrénale qui serait due à l'action sédatrice du produit, ainsi que l'ont montré KRONEBERG et SCHUMANN (23). Après réserpine et T.C.R., le taux d'adrénaline contenu dans la surrénale dont le splanchnique homologue a été préalablement sectionné est 30 fois plus grand que dans la surrénale intacte.

Ainsi :

- l'absence d'effets hypotenseurs chez le chat spinal lors de la compression médullaire,
- l'absence de toute modification de l'hypertension adrénalinique,
- alors que sont déprimées les réponses aux excitations électriques vaso-pressives bulbaires et hypothalamiques, ainsi que l'hypertension par occlusion carotidienne, évoquent une action centrale. L'absence de blocage des ganglions, l'absence d'action sur les chimio-récepteurs renforcent cette interprétation.

La plus grande sensibilité bulbaire et hypothalamique au T.C.R.,

la persistance des effets hypotenseurs après décérébration orientent vers une localisation bulbaire de son activité. Cependant, la dépression n'est obtenue après décérébration qu'avec une dose double de celle qui est nécessaire chez l'animal intact, et il est possible que le bulbe soit le lieu d'intégration d'incitations régulatrices issues du diencephale.

Les autres effets du T.C.R. :

- bradycardie,
- chute de la membrane nictitante,
- ptosis,
- diarrhée,

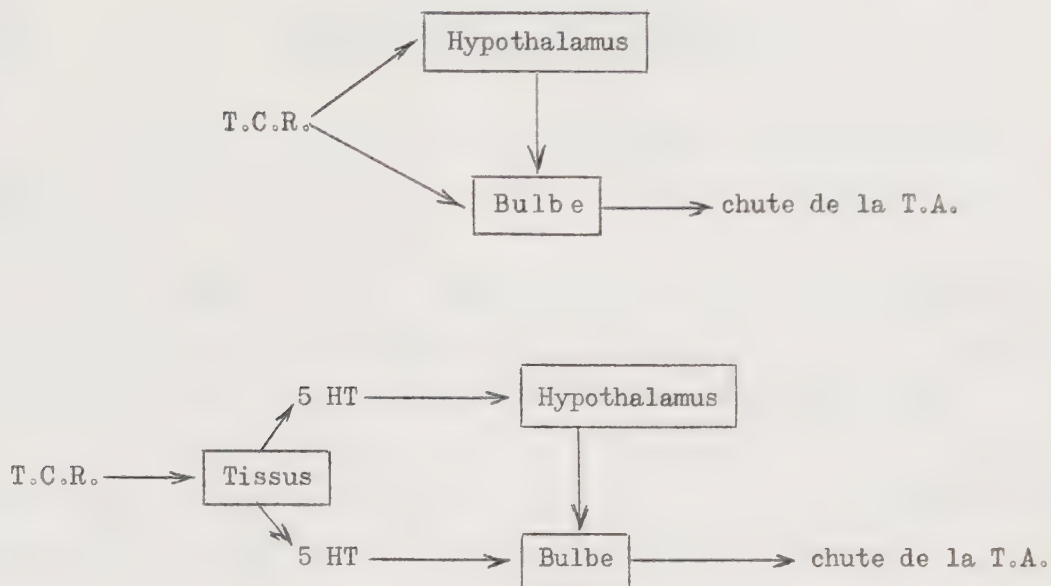
constituent un groupement symptomatique que BEIN (4) rapproche de l'hypertonie vagale. On l'obtient également par l'excitation de certaines structures diencephaliques chez le chat. Les mêmes symptômes sont observés chez le singe après lésions localisées de la partie antérieure de la portion médiane du lobe temporal. Ces symptômes ont été également retrouvés chez des malades atteints de tumeur de l'hypothalamus postérieur.

Cependant, dans le cas des alcaloïdes de Rauwolfia, ce syndrome peut être une résultante de plusieurs actions sur les différents systèmes, autonome et somatique. Il est difficile de différencier ces signes de stimulation vagale de ceux d'une inhibition du sympathique d'origine centrale ou transmise par les centres.

Alcaloïdes du Rauwolfia et sérotonine :

Cette notion de transmission d'action est renforcée par l'existence d'un temps de latence dans l'action du T.C.R. Il suggère que son action hypotensive est indirecte. PLETSCHER ainsi que BHARGAVA et BORISON ont étudié ses rapports avec la 5-hydroxytryptamine ou sérotonine. Le T.C.R., comme les autres hypotenseurs tirés de Rauwolfia, abaisse le taux de 5 HT tissulaire. On sait que cette amine a, sur les réflexes vaso-presseurs, une action très semblable à celle du T.C.R., mais qui est presque immédiate. Il est donc possible que les alcaloïdes de Rauwolfia ou leurs métabolites agissent par l'intermédiaire de cette substance ou seulement en sa présence.

Deux schémas d'action sont donc possibles :



CONCLUSIONS GENERALES :

Triméthoxycinnamate de Réserpyle et Réserpine sont donc très voisins en ce qui concerne leur nature chimique et le sens de leurs effets pharmacologiques. Il en est de même de leur mécanisme d'action probable. Cependant alors que la Réserpine manifeste, pour des doses égales, une action hypotensive et sédatrice, l'action hypotensive du T.C.R. est prédominante. Il faut atteindre des doses élevées pour que son action sédatrice devienne majeure. Pour un égal aboutissement de la pression artérielle, les actions secondaires se manifestent beaucoup plus discrètement avec le T.C.R. qu'avec la Réserpine.

Chapitre II

ESSAIS CLINIQUES DU TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE

Le T.C.R. a déjà été l'objet de plusieurs essais cliniques. La plupart des auteurs ont comparé son action à celle de la Réserpine. Nous citerons quelques-unes de ces études.

1 - F.H. SMIRK et E.G. Mc QUEEN (36) ont étudié chez 32 malades les effets hypotenseurs de doses identiques (1 à 2 mg) de T.C.R. et de Réserpine. Ils ont obtenu des résultats comparables avec les deux alcaloïdes.

Ils signalent avoir remplacé, en général avec succès, la Réserpine par le T.C.R. chaque fois que survenaient, en cours de traitement : troubles dépressifs, somnolence diurne, lassitude, cauchemar.

Ils ont pu administrer des doses de T.C.R. supérieures aux doses de Réserpine sans observer les effets secondaires de la Réserpine. Ils notent cependant des cas d'anorexie, des troubles du transit, avec parfois perte de poids.

2 - HERSCHBERGER, DENNIS et MOYER (16) ont comparé l'action du T.C.R. administré par voie orale et par voie parentérale.

a) Par voie parentérale, la dose de T.C.R. a été de 2,5 à 15 mg :

- chez quelques malades il a été administré à doses croissantes, pour trouver celle qui possède une efficacité maxima sur la T.A. et ne produit pas d'effets secondaires importants. Cette dose serait de 10 mg.

- La pression artérielle, mesurée toutes les trente minutes pendant les 6 à 24 heures qui suivent l'injection, atteint sa chute maxima après 5 à 6 heures. L'action du Triméthoxycinnamate de Réserpyle est plus tardive que celle de la Réserpine, mais serait plus stable.

- 90 % des 26 malades observés ont vu leur T.A. baisser dans les 24 heures.

b) Per os : Chez 84 malades ambulatoires, traités pendant 2 à 4 mois avec 2 à 4 mg/j.

- 20 % revinrent à une T.A. normale.

- 47 % obtinrent une baisse notable avec 2 mg par jour sans autre effet secondaire qu'un certain degré de congestion nasale, et avec, au contraire, d'heureux effets sur les céphalées et les douleurs angineuses.

Jamais il ne fut observé d'hypotension aux changements de position.

L'action est très comparable à celle de la Réserpine. Mais le ralentissement du pouls est moins fréquent et moins marqué et l'action sédati-
ve, moindre qu'avec la Réserpine, ne devient jamais un effet secondaire gênant.

Cependant le péristaltisme intestinal serait plus influencé par le T.C.R.

3 - MOYER et FORD (29) ont étudié les effets des différentes préparations de Rauwolfia. Avec le T.C.R. ils obtiennent :

- une baisse de T.A. dans 43 % des cas,
- un retour à la normale dans 13 % des cas,
- chez 55 % le pouls se ralentit (71 % avec la Réserpine),
- ils notent une amélioration subjective dans 50 % des cas,
- les céphalées ont disparu dans la même proportion.

Les phénomènes secondaires à type d'angoisse et de dépression n'ont pas été constatés et les auteurs signalent une somnolence diurne moins marquée avec le T.C.R. qu'avec la Réserpine.

4 - R.V. FORD, A.E. BORRESON, G.R. LINDLEY et S.H. ROYER (15) ont comparé les effets de quatre alcaloïdes de Rauwolfia dont la Réserpine et le T.C.R. 10 malades ont reçu 10 mg de T.C.R. par voie intramusculaire :

- la réduction maxima de la pression artérielle est obtenue 3 heures après l'injection (1 heure plus tard qu'avec la Réserpine) ;

- l'action hypotensive est semblable pour les deux alcaloïdes, mais il faut une dose deux fois plus forte de T.C.R. que de Réserpine pour obtenir un résultat de même valeur.

- Chez 5 malades : vertiges et somnolence ou les deux ensemble ont été observés.

5 - S.S. WINTON (39) ont traité 75 sujets atteints d'hypertension modérée :

- Pression diastolique supérieure à 10 et inférieure à 12.
- Pression systolique supérieure à 16, traitées pendant 1 an à la dose moyenne de 2 mg/j. 43 malades sur 75, soit 57 % ont vu leur T.A. moyenne diminuer de 20 mm Hg au moins.

Chez 11 malades ils ont obtenu une baisse de 30 mm Hg. Chez 8 autres malades, elle a été de 10 à 15 mm Hg.

Chez 25 sujets aucune diminution appréciable des chiffres tensionnels n'a été notée.

Dans la même étude, l'auteur a observé les effets du T.C.R. sur les états d'angoisse aiguë et de tension émotionnelle ou d'agitation.

30 sur 50 sujets atteints d'angoisse ont bénéficié du médicament, sans que de légers effets secondaires : lassitude, somnolence imposent l'arrêt du traitement, dont les doses n'ont d'ailleurs pas dépassé 2 mg/j.

6 - G. LEMIEUX, A. DAVIGNON et J. GENEST (27) ont traité per os 19 hypertendus : 12 H.T.A. essentielle, 6 artérioscléreux, 1 H.T.A. rénale après pyélonéphrite.

- Chez 11 malades, ils obtinrent une légère diminution des tensions systolique et diastolique ;
- chez 2 sujets une augmentation des 2 chiffres ;
- chez 2 autres, ils ne notèrent aucune modification. La pression artérielle moyenne pendant la période de contrôle était de 192,5/99,5 ;
- pendant le traitement elle fut de 186/97,5.

7 - H.J. KÄHLER (21) a employé le T.C.R. avec la Raubasine, autre alcaloïde de Rauwolfia, chez deux malades atteints de phéochromocytome et présentant une hypertension continue. Chez l'une des malades, avec une dose de 0,9 mg/j. de T.C.R. associée à 0,9 mg/j. de Raubasine. La T.A. qui était de 20/12,5 s'abaisse à 14/9,5 après 6 jours de traitement et se maintint voisine et sans accès d'hypertension paroxystique jusqu'à l'intervention chirurgicale. Les catécholamines étaient cependant toujours retrouvées dans les urines.

14 jours après la surrénalectomie, survint une poussée hypertensive qui dura 3 semaines. La malade est traitée par Raubasine puis T.C.R. injectées séparément. Cette dernière produit un abaissement de la tension artérielle plus important et plus durable que celui obtenu avec la Raubasine. L'absence de catécholamines dans les urines et l'action dominante du Triméthoxycinnamate de Réserpyle évoquent une hypertension par troubles d'adaptation des mécanismes centraux au nouvel état physiologique. Avant l'intervention l'action de la Raubasine adrénolytique était la plus importante. Cette observation peut être considérée comme ayant une valeur quasi expérimentale quant au lieu d'action du T.C.R.

Enfin, une hypertension néphrogénétique a été traitée avec le même succès par cette association d'alcaloïdes. L'auteur explique cette action par le rôle complémentaire du T.C.R. sur la composante centrale de cette variété d'hypertension, qui peut devenir dominante si l'H.T.A. se prolonge.

Chapitre III

ETUDE DE L'ACTION DU TRIMETHOXYCINNAMATE DE RESERPYLE CHEZ 78 MALADES

Notre étude groupe 78 femmes, âgées de 52 à 86 ans. Toutes sont hypertendues de longue date. Mais, dans la majorité des cas l'interrogatoire ne permet pas de fixer avec certitude à quelle époque des chiffres tensionnels normaux ont été observés pour la dernière fois, ni la date exacte du début de l'hypertension artérielle.

Celle-ci avait donné lieu à des accidents neurologiques ou cardiovasculaires chez 22 malades. Dans les autres cas, elle ne s'était manifestée que par des signes fonctionnels ou des incidents mineurs. Parfois même, l'hypertension a été une découverte d'examen systématique.

I - CHOIX DES MALADES

Le choix des malades a été guidé seulement par le niveau des chiffres tensionnels et sa relative constance durant la période de surveillance pré-thérapeutique.

Il n'a pas été possible de les grouper selon les antécédents, toujours quelque peu sujets à caution en l'absence de document chez ces femmes âgées. De même, nous n'avons retenu pour apprécier l'allure évolutive de ces hypertensions, que les chiffres tensionnels connus et consignés dans les dossiers depuis plusieurs années, ou retrouvés par l'interrogatoire de façon indubitable.

Cet ensemble de malades comprend des sujets au repos parce que semi-grabataires, et des malades ambulatoires dont quelques-unes sont assez actives pour occuper un petit emploi au dehors.

Autant que possible, les malades ont été suivies quotidiennement pendant une semaine, puis deux fois par semaine durant quinze jours à un mois. Cependant, pour quelques-unes, nous avons dû nous contenter d'une période

d'observation plus courte : dans ce cas, ce sont les chiffres tensionnels enregistrés dans les mois précédents qui servirent de double témoin.

Durant cette période, outre l'examen clinique et les examens de routine (urée, glycémie, cholestérol, examen des urines), furent pratiqués, dans la grande majorité des cas :

- l'examen du fond d'oeil
- l'électrocardiogramme
- l'examen radiologique du thorax (radioscopie ou radiographie).

Complications de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose.

- 9 malades présentaient des signes d'insuffisance cardiaque.
- Il existait une atteinte artérielle chez 68 malades
 - cérébrale : 30 cas
 - coronarienne : 5 cas
 - des membres inférieurs : 2 cas
 - oculaire : 46 cas

Il s'agissait d'artériosclérose rétinienne avec ou sans exsudat ou hémorragie.

Dans aucun cas, il n'a été observé d'oedème papillo-rétinien.

Aucun des cas étudiés ne répond au stade malin ou accéléré de l'H.T.A.

Ces atteintes apparaissent groupées de façon variable chez un certain nombre de malades.

Par ailleurs, on compte :

- 25 obèses

dont 5 sont diabétiques, équilibrées par le seul régime ou par le traitement.

Parmi ces diabétiques,

- 4 présentent une atteinte oculaire
- 2 présentent une atteinte vasculaire.
- 6 hystérectomisées avant la ménopause.

Nous avons donc affaire dans la plupart des cas à cette hypertension, dite essentielle, qui est la forme la plus habituelle du sujet âgé.

Une grande partie de ces malades avait reçu de la Réserpine durant un temps variable et à des doses de 0,3 à 1,5 mg par jour, sans action suffisante ou durable sur leur hypertension.

Les chiffres exigés :

Sauf chez cinq malades qui n'ont pu rester sans traitement le temps nécessaire à l'observation et qui recevaient alors de la Réserpine, nous n'avons retenu que les sujets dont la pression diastolique était au moins égale à 11, la pression systolique variant de 28 à 16,5 (Tableau N° 8).

Les doses administrées :

- 2 mg par jour, en principe.
- Mais souvent 1 mg par jour a suffi pour maintenir la T.A. au niveau atteint,
- et 3 mg par jour ont parfois été nécessaires.

La forme d'administration :

Comprimés à 1 mg.

La durée du traitement :

En principe trois mois.

Mais nous verrons qu'il a été assez souvent possible d'interrompre le traitement pour un temps variable, ou de l'arrêter définitivement avant le terme fixé.

La surveillance :

La mesure de la T.A. a été effectuée deux fois par semaine durant le premier mois de traitement, une fois par semaine ensuite. 17 malades ont été surveillées quotidiennement durant les 10 premiers jours.

Après arrêt du traitement la même surveillance hebdomadaire s'est poursuivie durant deux à quatre mois.

Les effets secondaires possibles ont été systématiquement recherchés :

- modification du sommeil
- somnolence diurne
- dépression psychique
- asthénie
- troubles digestifs
 - gastralgies
 - troubles du transit
- troubles allergiques
- rhinorrhée ou simple congestion nasale
- anorexie.

Enfin,

- l'action sédatrice
- les modifications des signes fonctionnels ont été également notées.

Toute autre médication hypotensive a été supprimée. Dans quelques rares cas, une thérapeutique sédatrice a été maintenue ainsi que les cures digitaliques lorsque l'indication en restait posée.

Hors les diabétiques et les asystoliques, toutes les malades recevaient le régime alimentaire normal de l'hospice.

II - LES RESULTATS

1 - Action sur la pression artérielle :

Nous envisagerons les résultats obtenus :

- Globalement en comparant les moyennes des chiffres de la période témoin et celles du dernier mois de traitement.

- Par groupes selon le chiffre primitif moyen de la pression diastolique et son évolution à l'intérieur de chaque groupe ; ce dernier chiffre nous permettra de classer les résultats suivant des valeurs définies.

	Age	Moyennes avant traitement		Moyennes après traitement		≠	≠	Diagnostic
		Mx	Mn	Mx	Mn	Mx	Mn	
1. MAS...	70	23,5	14	20,6	10,9	- 2,9	- 3,1	ASR - IC - 0 - SE
2. VOU...	55	24,5	14	23,7	14	- 0,8	0	ASC - ASR - 0 - SE - D
3. GRE...	65	19,3	13,2	16,7	10,3	- 2,6	- 2,9	ASC - ASR - C - SE
4. THU...	65	22,7	14,2	18,7	12,2	- 4	- 2	ASC - ASR - IC $\pm$ - 0 - SE
5. GUG...	74	26	15	24,5	11,5	- 1,5	- 3,5	ASC - ASR - 0 - SE
6. LOB...	84	22,5	13,5	16,6	9,1	- 5,9	- 4,4	IC $\pm$ - SE
7. REN...	82	27,5	15	23,8	10,5	- 3,7	- 4,5	On - SE
8. TIS...	60	27	16	19,6	10	- 7,4	- 6	ASR - H - SE
9. POI...	73	28	14	18,8	9,4	- 9,2	- 4,6	ASC - ASR - SE
10. VAC...	84	24,3	14,5	19	9,8	- 5,3	- 4,7	ASR - H - SE
11. GAC...	75	20,5	13	15,7	8,6	- 4,8	- 4,4	SE
12. BIL...	75	22,5	13	16,4	8,2	- 6,1	- 4,8	ASR - 0 - SE
13. FAR...	67	24,5	13	19,7	8,9	- 4,8	- 4,1	ASR - IC - 0 - D - SE
14. DOU...	68	23	13	17	8,8	- 6	- 4,2	SE
15. VIA...	72	24	13	22,5	11	- 1,5	- 2	ASR - 0 - D - SE
16. CHA...	68	21	13	17,7	10,7	- 3,3	- 2,3	ASC - 0 - SE
17. LEC...	78	22,8	13	21	10,8	- 1,8	- 2,2	SE
18. LAN...	74	19,5	13	17,1	9,7	- 2,4	- 3,3	ASR - SE
19. LES...	75	22,6	13	16,8	9,2	- 5,8	- 3,8	ASC - SE
20. NIC...	77	24	13	20,7	9,8	- 3,3	- 3,2	ASC - ASR - SE
21. HAC...	66	23,5	13	21,1	11	- 2,4	- 2	ASC - SE
22. LEK...	80	21	12	16,8	8,3	- 4,2	- 3,7	0 $\pm$
23. MIC...	69	21,2	12,4	17,5	10,5	- 3,7	- 1,9	ASR - H - C
24. LAC...	86	25	12	21,8	10,3	- 3,2	- 1,7	ASR - 0 - SE
25. POU...	76	24,5	12	18,6	8	- 5,9	- 4	SE
26. COU...	76	23	12	20,5	10,2	- 2,5	- 1,8	SE
27. GUI...	82	23	12	19,8	8,6	- 3,2	- 3,4	IC - 0 - SE
28. THA...	66	23	12,5	14,5	7,5	- 8,5	- 5	ASR - 0
29. BON...	75	23,7	12,1	22,2	11	- 1,5	- 1,1	ASR
30. HER...	76	24	12,5	22,6	10,1	- 1,4	- 2,4	ASC - ASR - IC - 0 $\pm$ - SE
31. DEB...	78	16,5	12	15,5	10	- 1	- 2	ASR
32. CRO...	86	24,5	12	16,4	7,5	- 8,1	- 4,5	IC $\pm$ - C - SE
33. BER...	75	24	12,2	17,5	8,4	- 6,5	- 3,8	ASR - SE
34. NAV...	55	20	12	15,2	9	- 4,8	- 3	D - HT
35. MEW...	66	19,7	12,2	17,2	8,9	- 2,5	- 3,3	ASC - ASR - SE
36. BIN...	62	20,8	12,5	18,6	9,3	- 2,2	- 3,2	ASC
37. DEJ...	68	25,6	12	3m. 20,1 5m. 15,6	11,2 9,2	- 5,5 - 10	- 0,8 - 2,8	IC - C - 0 - SE
38. LON...	73	24	12,5	19,8	9,1	- 4,2	- 3,4	ASR - SE
39. GUE...	79	26,3	12,6	22,5	9,1	- 3,8	- 3,5	SE
40. PES...	79	20,2	12,6	19,5	11,5	- 0,7	- 1	H - 0 - SE

	Age	Moyennes avant traitement		Moyennes après traitement		≠ Mx	≠ Mn	Diagnostic
		Mx	Mn	Mx	Mn			
41. LAP...	66	24,8	12,3	23,7	11,5	- 1,1	- 0,8	SE
42. FLA...	72	24	12,2	21,3	9,5	- 2,7	- 2,7	ASC - ASR - SE
43. LAL...	72	23,5	12,3	19,4	10,2	- 4,1	- 2,1	IC - 0 - SE
44. LAV...	75	16,3	11,6	13,2	8,2	- 3,1	- 3,4	SE
45. PE....	77	18,5	11	18	10	- 0,5	- 1	ASC
46. N.....	69	21	11	20	10,5	- 1	- 0,5	ASC
47. ROC...	73	20	11,6	16	8	- 4	- 3,1	SE
48. REN...	82	22	11,5	19,2	9,1	- 2,8	- 2,4	ASR - SE
49. JOB...	77	19,5	11	17	9,2	- 2,5	- 1,8	ASC - SE
50. ABA...	70	24	11,5	21,2	9,1	- 2,8	- 2,4	ASC - ASR - IC - 0 - SE
51. BRO...	74	22	11,3	17,3	8,3	- 4,7	- 3	ASC - ASR - 0 - SE
52. RIV...	52	19	11,5	17	9	- 2	- 2,5	0
53. MAR...	82	20,5	11	15,7	7,4	- 4,8	- 3,6	ASR - C - SE
54. SEQ...	67	22,5	11,5	16,4	9,1	- 6,1	- 2,4	ASC - ASR
55. DUB...	55	19,5	11,4	16,3	9,1	- 3,2	- 2,3	ASC
56. SCH...	72	23,1	11,4	21	9,6	- 2,1	- 1,8	ASR - D - 0 - SE
57. POU...	81	24,9	11,7	19,7	9,1	- 5,2	- 2,6	ASR - SE
58. GUI...	78	20	11,9	17	9,7	- 3	- 2,2	ASC - SE
59. BIL...	78	21,9	11,5	21,1	10,5	- 0,8	- 1	ASC
60. LES...	68	20	11	19,6	9,7	- 0,4	- 1,3	ASC - 0 - SE
61. DUP...	68	22,4	11,2	17,7	9	- 4,7	- 2,2	SE
62. DRI...	80	19,8	11,6	16,8	9,8	- 3	- 1,8	ASR - IC ± - SE
63. HUT...	78	22,5	11,7	22	10,7	- 0,5	- 1	ASR - ASC - C - SE
64. PEL...	79	21,3	11,3	16,5	8,7	- 4,8	- 2,6	ASR - ASC - SE
65. TER...	78	23	11	16,5	7,7	- 6,5	- 2,3	ASR - ASC - 0
66. LAY...	73	23,5	11	16,2	8,7	- 7,3	- 2,3	ASC - A - SE
67. BUF...	75	22,8	11,5	20	9,7	- 2,8	- 1,8	ASR
68. CAZ...	75	20,4	10,8	18,6	9	- 1,8	- 1,8	ASR - ASC - SE
69. GRI...	76	21,2	10,7	20,5	9,9	- 0,7	- 0,8	ASR - ASC - 0
70. TRU...	72	23,4	10,2	17,7	7,8	- 5,7	- 2,4	A
71. SAV...	77	19,5	10,6	17,8	7,9	- 1,7	- 2,7	D - SE
72. DEM...	69	20,9	10,8	15,3	8	- 5,6	- 2,8	ASR - ASC
73. GAR...	72	18,8	12,1	15,3	8,6	- 3,5	- 3,5	ASR - ASC
74. MOR...	74	20,3	11,7	17,5	9,7	- 2,8	- 2	ASR - ASC - 0 - H
75. NUR...	72	24	14	19	9,5	- 5	- 4,5	ASC
76. JUM...	72	24	12	18	9,5	- 6	- 2,5	ASC
77. BIA...	78	21,3	11,5	21,3	8,8	0	- 2,7	ASR - ASC
78. MD....	72	20	11	16,5	9,5	- 3,5	- 1,5	0

TABLEAU N° 8

Moyennes des T.A. avant et après Traitement
par le Triméthoxycinnamate de Résérpyle

Résumé des diagnostics :

A : artérite des membres inférieurs
ASC : Artério-sclérose cérébrale
ASR : " " rétinienne
C : Coronaire
D : Diabète

H : Hystérectomie avant la ménopause
HT : Hyperthyroïdie
IC : Insuffisance cardiaque
O : Obésité
SE : Signes électrocardiographiques.

- Nous examinerons ensuite les variations suivant les doses reçues :
- Nous tenterons de juger de la stabilité des résultats en juxtapo-
sant les moyennes obtenues 1 à 4 mois après arrêt du traitement.

A) Résultats globaux (Tableau 8).

En fin de traitement 78 malades ont reçu la médication de façon
valable.

Sur ces 78 malades, on note une chute des moyennes supérieures à
1 cm.

- dans 66 cas pour la pression systolique
- dans 68 cas pour la pression diastolique.

Pour la maxima, nous ne retiendrons comme significatives que les
différences supérieures ou égales à 2 cm :

- soit 60 cas : 76,9 %.

Pour la minima, une baisse supérieure à 1 cm a été observée chez :

- 68 malades : 87,3 %.

Les variations respectives des deux chiffres se décomposent ainsi :

Pour la maxima :

- chute égale ou supérieure à :

5 cm	: 20 cas	: 25,6 %
4 cm	: 12 cas	: 15,3 %
3 cm	: 13 cas	: 16,6 %
2 cm	: 15 cas	: 19,2 %

Pour la minima :

- chute égale ou supérieure à :

5 cm	: 2 cas	: 2,5 %
4 cm	: 11 cas	: 14,1 %
3 cm	: 18 cas	: 23 %
2 cm	: 27 cas	: 34,6 %
supérieure à 1 cm	: 10 cas	: 12,8 %

B) Selon le chiffre de la pression diastolique.

Etant donnée l'importance pronostique du chiffre de la pression diastolique, nous avons groupé les malades suivant sa valeur durant la période témoin. Son devenir dans chaque groupe nous permettra de classer les résultats en fonction de l'importance de la chute obtenue. (Tableau 9).

Ainsi se trouvent constitués quatre groupes :

1°)	minima égale ou supérieure à	13
2°)	" " "	12
3°)	" " "	11
4°)	" " "	10

1°) Minima égale ou supérieure à 13

Nous considérerons ici deux sous-groupes :

- minima supérieure à 13 : 11 malades
- minima égale à 13 : 10 malades.

Nous noterons les résultats :

- Très bons : lorsque la minima sera devenue inférieure à 10
- bons : lorsqu'elle sera inférieure à 11
- moyens : lorsqu'elle sera inférieure à 12
- médiocres ou nuls : lorsqu'elle reste égale ou supérieure à 12.

a) Minima supérieure à 13 :

- la pression diastolique initiale atteint 16 dans 1 cas
- elle est de 15 chez 2 malades
- elle est égale ou supérieure à 14 dans 6 cas

Parmi les 11 malades que compte ce groupe :

- 8 ont une hypertension très ancienne, 3 des signes d'insuffisance cardiaque. Tous les E.C.G. sont perturbés à divers degrés.

- 5 malades ont présenté des accidents neurologiques et 7 signalent des signes fonctionnels d'intensité variable.

V A L E U R D E S R E S U L T A T S						
	Très bons		Bons		Moyens	
						Médiocres ou nuls
Mn > 13 (11 malades)	4	36,3 %	5	45,4 %		2 18,1 %
Mn = 13 (10 malades)	6	60 %	3	33,3 %	1 10 %	
Mn ≥ 12 (25 malades)	15	60,3 %	6	25 %		4 16,6 %
Mn ≥ 11 (29 malades)	8	29,7 %	14	51,8 %		7 24,1 %
11 > Mn > 10 (5 malades)	4	80 %	1	10 %		
TOTAL	37	47,4 %	29	37,1 %	1 1,3 %	13 16,6 %

TABLÉAU N° 9

- le fond d'oeil n'est normal que chez 2 malades sur 9. Les 2 autres ont une cataracte bilatérale ne permettant pas l'examen.

On peut noter ici :

- 4 très bons résultats
- 5 bons
- 2 médiocres ou nuls.

De ces derniers, l'un concerne une malade sympathectomisée en 1950 pour H.T.A., ce qui n'a pu lui éviter la survenue d'un ictus, avec hémiplé-gie-séquelle quelques années plus tard. On ne peut classer ce cas parmi les échecs : l'amélioration subjective apportée par le maintien de la minima à 12 est importante, et la malade réclame d'elle-même la poursuite du traite-ment. Nous avons d'ailleurs, pour cette malade actuellement un temps d'obser-vation de plus d'un an, avec une amélioration durable et une stabilisation des chiffres tensionnels, en particulier de la minima qui oscille entre 10 et 12.

L'autre résultat, nul celui-là, concerne une diabétique en période de ménopause, dont l'hypertension n'avait pas été modifiée par de hautes doses de Réserpine. Le T.C.R. à la dose de 3 mg par jour n'a eu aucun effet favorable. Elle représente le seul échec vraiment absolu du médicament.

b) Minima égale à 13 :

Sur les dix malades de ce groupe, dont 8 ont une H.T.A. très an-cien-nement connue, 8 présentent des signes cardiaques à l'auscultation. Tous les E.C.G. sont perturbés. Des accidents neurologiques sont survenus chez 5 d'entre elles. Le fond d'oeil n'est normal que chez 5 malades. 5 signalent des signes fonctionnels.

Dans ce groupe, on compte :

- 6 très bons résultats
- 3 bons
- 1 moyen
- Aucun résultat médiocre ou nul.

Pour l'ensemble de ces 23 malades, nous pouvons donc conclure à un succès dans 18 cas : 78,2 %.

2°) Minima égale ou supérieure à 12

Ce groupe compte 25 malades :

- 17 sont des hypertendues anciennes
- mais ici 12 seulement présentent des signes pathologiques à l'auscultation cardiaque
- cependant 17 électrocardiogrammes sont perturbés de même façon que les précédents.
- 5 malades seulement ont présenté des accidents neurologiques.
- 12 fois sur 17 examens pratiqués, le fond d'oeil est pathologique.
- Enfin, chez 17 malades, on peut noter l'existence de signes fonctionnels.

C'est dans ce groupe que se retrouvent la plupart des malades dont l'hypertension artérielle s'accompagne d'insuffisance cardiaque. Celle-ci paraît d'ailleurs habituellement liée davantage à l'athérome coronarien qu'à l'hypertension elle-même.

Cependant, chez deux d'entre elles, le résultat a paru satisfaisant, non seulement sur les chiffres tensionnels mais aussi sur l'état cardiaque et les signes fonctionnels, et deux E.C.G. sont modifiés, l'un amélioré, l'autre normalisé.

Ici, les valeurs sont appréciées de même façon que dans les groupes précédents, mais on y tiendra pour : médiocres les résultats où la pression diastolique ne descend pas au-dessous de 11 ou lui est égale.

Ils se répartissent ainsi :

- 15 très bons résultats : 58,3 %
- 6 bons : 25 %
- 4 médiocres : 16,6 %.

Parmi ces derniers, il faut, comme plus haut, tenir compte de l'action d'ensemble du médicament.

L'état d'une malade en insuffisance cardiaque progressive s'est nettement amélioré, la tachyarythmie par fibrillation auriculaire paraît plus aisément ralentie par le traitement digitalique, en même temps que les crises nocturnes d'angor se sont espacées notablement. Chez cette malade dont le traitement n'a pas été suspendu, une amélioration beaucoup plus nette des chiffres tensionnels a été obtenue après 5 mois de traitement. Ce cas particulier permet d'escompter des résultats satisfaisants chez certains malades, même si l'on n'a pas observé de modification nette durant les premiers mois.

Enfin les deux derniers sont :

- Une obèse avec antécédents rénaux.
- Une hémiplegique chez qui de hautes doses de Réserpine et l'association de plusieurs médicaments hypotenseurs n'ont apporté aucune amélioration des chiffres tensionnels.

Donc, dans ce groupe :

- 21 résultats très satisfaisants : 87,5 %.

3°) Minima égale ou supérieure à 11

Des 29 malades de ce groupe, 22 ont une H.T.A. ancienne, 19 ont des signes d'atteinte cardiaque tant à l'auscultation qu'à l'E.C.G., sans signe d'insuffisance cardiaque. 13 ont déjà présenté un accident neurologique. Quatre fonds d'yeux seulement sont normaux et il existe des signes fonctionnels dans 12 cas.

Ici, nous ne considérerons que trois ordres de résultats :

- très bons, si la pression diastolique est inférieure ou égale à 9,
- bons, lorsqu'elle est inférieure à 10,
- médiocres ou nuls lorsqu'elle est égale ou supérieure à 10.

On compte :

- 8 très bons résultats
- 14 bons résultats
- 7 médiocres.

Il faut signaler que dans ce groupe un résultat favorable avait été obtenu, après 10 jours, chez une malade, lors d'une première période de traitement. La prise du médicament semble avoir été moins régulière durant l'essai prolongé.

Une autre malade peut être considérée comme un échec.

Au total dans ce groupe : 22 résultats satisfaisants, soit 75,8 %.

4°) Minima inférieure à 11 et supérieure à 10

Ces cinq malades avaient été traitées depuis plusieurs mois par la Réserpine. Leur désir de ne pas rester sans traitement ne nous a pas permis de vérifier si la pression artérielle reviendrait, hors de tout traitement, à ses chiffres antérieurs. L'échelle des T.A. connues avant Réserpine donne une indication utile, mais, évidemment nous ne la considérerons que comme témoin de la réalité d'H.T.A. qui pourraient sembler assez minimes et hors des indications fixées au début de ce travail.

L'H.T.A. était, ici aussi, fort ancienne chez 4 malades ; 3 présentaient des signes d'atteinte cardiaque à l'auscultation et à l'E.C.G. 3 ont déjà présenté un accident évolutif neurologique.

Le fond d'oeil est normal une seule fois sur les 4 examens pratiqués.

Il existe des signes fonctionnels chez 2 malades.

Les résultats comportent :

- 4 très bons résultats
- 1 moyen.

Sauf pour l'une d'elles, ininterrogeable, l'amélioration subjective est parallèle aux résultats que donnent les chiffres tensionnels.

C) Variations de l'action suivant les doses.

Il semble que, pour la moyenne des malades, la dose de 2 mg soit presque toujours nécessaire et souvent suffisante pour obtenir l'action attendue.

Cependant, chez vingt malades qui paraissaient rebelles au traitement après quelques semaines, nous avons utilisé le T.C.R. à la dose de 3 mg par jour, pendant 1 à 5 semaines :

- dans 5 cas, il n'y a pas eu de modification notable, et la dose a été ramenée à 2 mg/jour,
- chez 11 malades les chiffres ont diminué et il semble bien que pour un certain nombre d'entre elles, la dose de 3 mg par jour ait permis une sorte de déclenchement de la baisse tensionnelle, qui s'est ensuite maintenue, avec la dose de 2 mg par jour. Dans quelques cas, le traitement a pu être ultérieurement suspendu.

Cependant, cette tentative n'a pas été faite assez systématiquement et pendant un temps suffisant pour que l'on puisse en tirer des indications précises, quant à l'intérêt des divers schémas thérapeutiques, comportant des variations de la posologie.

Par ailleurs, il a été souvent possible de supprimer le médicament après quelques semaines, ou d'en réduire la dose à 1 mg pendant un temps variable réglé sur l'observation des chiffres tensionnels.

Au total, sur 78 malades :

- 7 ont reçu un traitement uniforme et continu de 2 mg par jour.
- 33 ont reçu un traitement continu, mais à doses variables de 1 à 3 mg pendant 3 mois.
- 9 malades ont été traitées de façon discontinue et adaptée aux variations de la T.A. pendant 3 mois.
- 20 ont reçu 1 à 2 mg par jour selon nécessité pendant 3 à 10 semaines.
- pour 7 autres, il a suffi d'un traitement à la fois écourté et discontinu de 3 semaines à 2 mois et demi.
- Enfin, deux malades n'ont pas cessé le traitement depuis Juillet et Septembre 1957 :
- il a été possible pour l'une d'elles, qui représente l'un des cas les plus sévères, de passer à la dose de 1 mg par jour après environ 7 mois.

Il semble bien, en tous cas, que si les doses de 2 ou 3 mg par jour sont souvent nécessaires pour obtenir une baisse tensionnelle significative, il ait été très souvent possible de maintenir les résultats acquis en réduisant à 1 mg par jour. Nous avons pu parfois instituer très tôt cette dose.

D) Stabilité des résultats.

Nous avons maintenu pendant 1 à 4 mois, la surveillance des malades à la même fréquence que pendant le traitement.

Nous les avons ensuite revues, huit mois après interruption de la médication.

Pour 19 malades une réascension rapide de la T.A. s'est manifestée après 3 semaines à 1 mois.

Sur 40 malades surveillées 2 à 4 mois après traitement, 35 restent au deuxième mois à des chiffres voisins du résultat final.

16 seulement ont pu être suivies durant 4 mois ; au bout de ce temps, 9 demeurent à des chiffres stables.

Dans quelques cas, on a pu noter au cours de cette période post-thérapeutique, soit une baisse légère des chiffres tensionnels, soit une stabilisation à un niveau inférieur à celui de la fin du traitement.

Chez 26 malades, le contrôle après huit mois sans traitement montre encore des chiffres voisins de ceux atteints en fin de traitement. Pour 15 d'entre elles la pression systolique est restée inférieure à 10.

Il faut enfin remarquer que, même dans certains cas, où les résultats absolus paraissent insuffisants ou médiocres, il semble que l'on obtienne souvent une plus grande stabilité des chiffres tensionnels.

2 - Effets du Triméthoxycinnamate de Réserpyle sur les autres symptômes cliniques :

A) Action sur les signes fonctionnels.

Hors les modifications tensionnelles, c'est l'action sur les signes fonctionnels qui semble le plus généralement observée :

- céphalées, mouches volantes, bourdonnements d'oreilles, vertiges, dyspnée d'effort ou nocturne, existaient à des degrés divers et diversement intriqués chez 47 malades.

Chez quatre malades ces signes demeurent inchangés, alors que pour trois d'entre elles la baisse des chiffres tensionnels avait été notable.

- 16 ont constaté une diminution importante ou presque totale des troubles.

Enfin, 27 malades ne présentent plus aucun malaise de cet ordre, soit 55,3 %.

Dans la majorité des cas, l'amélioration s'est maintenue après arrêt du traitement aussi longtemps que le niveau de la pression artérielle est demeuré voisin de sa valeur en fin de traitement.

B) Action sur les douleurs précordiales.

Nous n'avons observé de précordialgies que chez cinq malades. En aucun cas nous n'avons vu les douleurs disparaître complètement, mais toutes, au dire des malades ont été améliorées à des degrés divers.

C) L'action du Triméthoxycinnamate de Réserpyle sur les signes objectifs.

1 - L'auscultation cardiaque :

Avant traitement, 20 coeurs seulement étaient normaux à l'auscultation.

Tous les autres présentaient quelque signe de perturbation se traduisant par :

- l'existence de souffles,
- des troubles du rythme,
- des modifications des bruits.

Après traitement, des modifications telles que la disparition de certains souffles systoliques de base, ou de souffles apexiens légers, ainsi que l'amélioration du rythme sont difficiles à interpréter, étant donnée leur variabilité spontanée.

Seuls semblent pouvoir être attribuées à la thérapeutique :

- la disparition d'un bruit de galop,
- la normalisation du 2ème bruit dans 4 cas sur 5 où il était accentué avant traitement.

2 - Action sur la fréquence des pulsations :

Dans 21 cas, nous avons observé un ralentissement du pouls, qui n'est jamais apparu comme indésirable, car portant toujours sur des rythmes accélérés, rattachables à une insuffisance cardiaque, ou d'ordre émotif et neurotonique.

Il n'a pas été observé de ralentissement notable chez les malades dont la fréquence cardiaque était normale.

3 - Action sur les signes d'insuffisance cardiaque :

Ils existaient chez 10 malades. Il s'agissait d'insuffisance cardiaque débutante :

- oedème des membres inférieurs, dyspnée d'effort, n'ayant nécessité de traitement digitalique régulier que chez trois malades.

Sous l'action du Triméthoxycinnamate de Réserpyle, les signes d'asthénie ont diminué notablement dans 5 cas, ont complètement disparu 4 fois.

Chez une malade, aucune modification n'est notable. La tension artérielle ne s'était d'ailleurs pas abaissée de façon durable.

4 - Action sur les lésions vasculaires :

Les artères périphériques n'ont pas été sensiblement modifiées. Nous n'avons noté aucune amélioration chez les deux malades artéritiques.

5 - Action sur les signes électriques :

L'électrocardiogramme a pu être pratiqué chez 64 malades avant et après traitement :

- 13 tracés sont normaux
- 51 sont diversement perturbés.

On note surtout :

- soit de simples troubles de la repolarisation, traduisant une insuffisance coronarienne ou une surcharge ventriculaire,
- soit des signes nets d'ischémie-lésion,
- soit des signes francs d'hypertrophie ventriculaire, gauche ou combinée, avec ou sans aspect électrique de bloc de branche.

Après traitement :

- deux tracés sont redevenus normaux (obs. N° 7 et 43)
- trois semblent améliorés de façon notable.

Les modifications portent, soit sur la disparition des signes de surcharge ventriculaire gauche, et des signes d'insuffisance coronarienne dans les deux premiers cas, soit sur la diminution des perturbations dans les trois autres cas.

Il faut évidemment tenir compte de la possibilité d'amélioration spontanée des tracés électriques. Mais il est possible ici, étant donné le parallélisme des résultats cliniques, tensionnels, électrocardiographiques, que cette amélioration soit due au Triméthoxycinnamate de Réserpyle.

III - LES INCIDENTS SURVENUS EN COURS DE TRAITEMENT

A) Les effets secondaires.

1 - Les troubles gastro-intestinaux :

Il n'a pas été observé de gastralgie.

Chez cinq malades une diarrhée indolore a cédé spontanément, sans interruption du traitement, ni administration de médicament symptomatique. Elle ne s'est pas reproduite par la suite.

- Apparue chez deux malades après quinze et dix-huit jours de traitement, elle a duré trois jours. Pour l'une de ces malades, il a suffi, à partir de ce moment d'1 mg par jour de T.C.R. pour maintenir l'action obtenue sur la pression artérielle.

- chez deux autres malades elle était survenue au bout de 3 jours

lors d'un premier essai de traitement, et n'avait duré que quelques heures. A la reprise de la thérapeutique, au bout de plusieurs mois, aucun effet secondaire de cet ordre n'a été noté.

- inversement, une malade pour laquelle un premier traitement n'avait donné lieu à aucun incident, a présenté à la reprise de celui-ci une diarrhée de mêmes caractères que les précédentes, durant 24 heures.

Par conséquent, sur les cinq cas observés, quatre semblent dus au médicament. L'autre l'est moins sûrement.

2 - Anorexie et nausées :

Un certain degré de diminution de l'appétit avait été constaté au cours du traitement par certains auteurs étrangers.

Nous n'avons noté aucune anorexie chez les sujets dont l'appétit était normal.

Chez 5 malades présentant une obésité nutritionnelle aucune modification de l'appétit n'a été observée.

Une malade a signalé des nausées après chaque prise de médicament. Il s'agissait d'un sujet dont l'insuffisance cardiaque sévère expliquait en grande partie une intolérance générale aux médicaments. Il faut cependant signaler à ce propos qu'il serait peut-être bon de commencer le traitement par doses très fractionnées dans certains cas d'hypertension avec insuffisance cardiaque.

3 - Troubles allergiques et congestion nasale :

Il n'a été observé aucun trouble d'ordre allergique, ni cette congestion nasale signalée dans des études antérieures.

4 - Dépression psychique. Action sédative :

Chez les sujets dont le comportement et le psychisme sont normaux, nous n'avons observé aucune modification : ni dépression, ni excitation.

- 16 malades présentaient un comportement anormal à divers degrés :

- 6 sont des instables neurotoniques,

- 4 semblent avoir été améliorées; l'une d'elles signale un meilleur sommeil. Surtout, on observe un retour à la "nervosité" après interruption du traitement.

- 2 sont démentes séniles, l'une avec hallucinations qui n'ont pas été modifiées après trois mois de traitement.

- 3 présentent une tendance dépressive accentuée qui n'a été influencée en aucun sens.

- 5, enfin, sont des anxieuses dont l'état a été nettement amélioré par le traitement. Mais il faut ici faire la part possible des effets psychologiques de l'observation prolongée.

5 - Somnolence diurne :

Nous n'avons pas constaté de somnolence diurne rattachable à l'action du T.C.R. Nous citerons un exemple entre autres :

- une malade, avait présenté avec 0,75 mg par jour de Réserpine une somnolence diurne très marquée. La prise de 2 mg par jour de T.C.R. pendant 2 mois, n'a donné lieu à aucun phénomène semblable.

6 - Asthénie :

Nous n'avons noté aucun cas d'asthénie pouvant être rapportée au T.C.R.

B) Autres incidents observés :

1 - Incidents et accidents dûs à l'hypertension artérielle observés sous traitement :

a) Deux malades ont présenté des épistaxis :

- l'une après 17 jours de traitement d'une hypertension modérée (moyennes : 21,2 - 12,4). Au moment de cet incident la pression artérielle était de 15 - 10.

Assez peu abondante, l'épistaxis a cédé spontanément. Le traitement s'est ensuite poursuivi sans nouvel incident.

- l'autre malade, alors que le traitement était terminé depuis 8 jours a présenté le même phénomène, sans gravité, alors que durant les trois mois de prise régulière de T.C.R., aucun trouble n'avait été signalé. La T.A. était alors de 20 - 10.

b) Trois malades ont présenté des accidents vasculaires cérébraux :

- l'une en cours de traitement : après 1 mois et demi de T.C.R. qui n'avait pas modifié la tension artérielle alors à 24 - 12, survint un ramollissement cérébral, avec paralysie facio-brachiale droite. Le traitement fut poursuivi et, après trois mois, le résultat était satisfaisant avec des chiffres tensionnels de 17 - 8.

- Les deux autres malades, après traitement :

Un mois après l'interruption d'un traitement de 3 mois de T.C.R., au cours duquel les chiffres moyens de la T.A. étaient passés de 24 - 11,5 à 21,2 - 9,1, l'une présente une hémiplegie droite. Le niveau de la pression artérielle était alors remonté à 25 - 12.

Chez l'autre, survint une brusque aphasie. Le traitement avait été suspendu six semaines plus tôt. Il avait duré 3 mois à des doses de 2 mg, puis 3 mg par jour de T.C.R. sans que l'on ait obtenu un résultat complètement satisfaisant : de 26 - 15 au début, la T.A. était encore à 24 - 11,5 après 3 mois. Lorsque survint l'accident, la malade recevait 0,75 mg par jour de Réserpine depuis trois semaines, la T.A. était très élevée à 25 - 15.

2 - Après 2 mois de traitement est survenue chez deux malades une sensation de dérobement des jambes, ne ressemblant à une claudication intermittente que par son mode d'apparition après 50 à 100 mètres de marche normale et qui l'oblige à s'arrêter et à chercher un appui.

L'une d'elles recevait 3 mg de T.C.R. depuis 1 semaine.

Les troubles ont spontanément régressé sans que le traitement ait dû être modifié.

Il semble difficile de rattacher ces faits à l'action du médicament.

Ainsi, sur 78 malades traitées par le T.C.R. pendant 3 mois, une action très favorable sur la pression artérielle a été obtenue dans 47,4 %

des cas, et de bons résultats dans 37,1 % des cas (cf. tableau N° 10).

La fréquence cardiaque s'est ralentie chez 26,9 % des malades, cette action ne portant que sur les rythmes antérieurement accélérés.

Les signes d'insuffisance cardiaque ont disparu chez 4 malades sur 10. Ils ont été améliorés chez 5 d'entre elles.

Sur 51 électrocardiogrammes perturbés, 2 tracés sont redevenus normaux soit 3,9 %, 3 semblent améliorés, soit 4,9 %.

Aucune modification des signes objectifs de lésion vasculaire n'a été observée.

Une amélioration subjective a été signalée par la plupart des malades, et chez 55,3 % les troubles fonctionnels ont disparu totalement.

Les quelques minimales incidents notés n'ont jamais nécessité l'arrêt du traitement. Parmi les troubles digestifs observés par certains auteurs, nous n'avons retrouvé ni gastralgie, ni anorexie. Une malade s'est plainte de nausées, et sur 5 cas de diarrhée, 4 semblent dûs au T.C.R., soit 5,1 %.

Parmi les autres effets secondaires possibles, nous n'avons retrouvé ni congestion nasale, ni asthénie. La légère action sédatrice ne devient jamais un effet secondaire indésirable. Elle semble se manifester seulement chez les malades dont le psychisme est perturbé à quelque degré. Elle est favorable surtout chez les angoissés, les anxieux, ou les simples neurotoniques. En aucun cas nous n'avons observé de somnolence diurne.

Le T.C.R. apparaît donc comme un hypotenseur efficace, d'une innocuité presque complète.

L'absence d'effets secondaires sérieux, et en particulier la discrétion de son action sédatrice, permet d'utiliser des doses relativement élevées et d'obtenir un plein effet de l'action hypotensive qu'elle partage avec d'autres alcaloïdes du *Rauwolfia*.

L'indication du traitement hypotenseur nous a été fournie par les signes fonctionnels que présentaient nos malades, ailleurs par la notion d'accidents d'athérosclérose antérieurs ou par une insuffisance ventriculaire. Les rapports de ces accidents cliniques avec l'H.T.A. sont discutables à cet âge, mais il semble démontré que l'hypertension favorise le développement des

lésions vasculaires dont l'importance est considérable dans la pathologie du vieillard.

D'autres malades, enfin, connaissaient depuis longtemps leur hypertension et cet état était pour elles une constante préoccupation.

Nous n'avons pas jugé utile de traiter certaines malades atteintes d'hypertension parfaitement tolérée et systématiquement découverte pour ne pas créer cette obsession de l'hypertension fréquente chez les vieillards.

Nous n'avons pas utilisé le T.C.R. pour le traitement d'hypertension artérielle à minima voisine de 10, chiffre dont l'excès nous paraît trop mince pour devoir être systématiquement réduit.

Le groupe traité représente un ensemble homogène mais les résultats obtenus ne permettent pas de conclure à l'action du T.C.R. dans les divers aspects de l'hypertension artérielle. D'autres travaux publiés montrent que son effet favorable est également observé chez des hypertendus plus jeunes et plus directement menacés. On sait d'ailleurs que la Réserpine, dont le T.C.R. partage les propriétés hypotensives, est très largement utilisée avec un succès fréquent dans tous les aspects de l'hypertension essentielle.

La grande tolérance des malades vis-à-vis du T.C.R. nous paraît particulièrement remarquable. L'asthénie, la somnolence diurne, la tendance dépressive sont particulièrement fréquentes parmi les vieillards d'hospice, l'emploi d'un alcaloïde du *Rauwolfia* à propriété sédatrice pouvait faire craindre l'exagération de ces troubles qui sont souvent un obstacle à leur emploi. Nous n'avons constaté aucune exagération de ces symptômes et nous n'avons jamais eu l'impression qu'ils se développent sous l'effet du médicament. A cet égard, et parce que cette parfaite tolérance nous paraît un point très important pour une thérapeutique qui doit être longtemps poursuivie, nous pensons que le Triméthoxycinnamate de Réserpyle est un médicament de grande valeur dans le traitement de l'hypertension artérielle.

C O N C L U S I O N

Le Triméthoxycinnamate de Réserpyle (T.C.R.) est un alcaloïde extrait de *Rauwolfia serpentina*, dont la nature chimique et les propriétés pharmacologiques sont voisines, mais cependant différentes de celles de la Réserpine ou Triméthoxybenzoate de Réserpyle.

Dans tous les tests pharmacologiques qui ont été utilisés pour son étude, le T.C.R. a une action "sédatrice" faible, plus discrète en particulier que celle de la Réserpine. Il a une action hypotensive qui semble s'exercer essentiellement sur les centres bulbaires et hypothalamique. Cette action hypotensive paraît qualitativement et quantitativement identique à celle de la Réserpine.

Son activité clinique dans le traitement de l'hypertension artérielle a été reconnue dans quelques travaux antérieurs qui insistent sur sa bonne tolérance et sur la possibilité d'utiliser des doses relativement fortes, sans qu'apparaissent des effets secondaires gênant la poursuite du traitement.

Nous avons personnellement utilisé le Triméthoxycinnamate de Réserpyle pour le traitement de 78 femmes âgées de 52 à 86 ans, dont la tension artérielle minima était égale ou supérieure à 11, lors d'une période d'observation antérieure.

La tension artérielle a été prise une à deux fois par semaine dans des conditions rigoureusement identiques avant le traitement, au cours d'une période thérapeutique de 3 mois et pendant 2 à 4 mois après l'arrêt du traitement.

Nous avons observé une baisse de la tension artérielle minima de plus de 2 cm dans 48 cas (65,7 %), de plus de 1 cm dans 66 cas (90,4 %).

Nous n'avons jamais constaté l'apparition d'effets secondaires qui puissent être une gêne à la poursuite du traitement.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACHELIS J.D. et KRONEBERG.

Die Wirkung von Gesamtalkaloïden der Rauwolfia serpentina und von Reserpine
am Hundeblutdruck

Arzneimittel Forschung 1955, 5 : 204-208

- 2 - BHARGAVA K.P. et Borison H.L.

Effects of Rauwolfia alkaloids on hypothalamic, medullary and spinal-vaso
regulatory systems

J. of Pharmacol. and Exp. Therap. 1955, 115 : 464-478

- 3 - BHARGAVA K.P. et BORISON H.L.

Comparative effects of various Rauwolfia alkaloids on centrally evoked vaso-
pressor responses

J. of Pharmacol. and Exp. Therap. 1957, 119 : 395-405

- 4 - BEIN J.

The action of Rauwolfia alkaloids on central mechanisms XX° Congrès Intern.
de Physiologie Bruxelles 1956

- 5 - BERGER F.H., CAMPBELL G.L. et HENDLEY

The action of tranquilizers on brain potentiels and serotonine

An. New York acad. of Sciences 1957, 66 : 686-694

- 6 - BONVALLET

Interrelations reticulo-corticales

J. de Physiologie 1957, 49 : 1201-1223

- 7 - BRODIE B.B., PLETSCHER A. et SHORE P.A.

Evidence that serotonine has a role in brain function Science 1955, 122 : 968

- 8 - BRODIE B.B., SHORE P.A. et PLETSCHER A.

Serotonine releasing activity limited to Rauwolfia alkaloids with tranquilizing
action

Science 1957, 123 : 992-993

- 9 - BROOKS-COTTEN H.
Pharmacotherapie de l'H.T.A.
Am. J. of the med. Sciences 1955, 230 : 408-414
- 10 - CRONHEIM C., CAWTHORNE J., BROWN W., TOEKES M.I. et UNGARI J.
Etudes pharmacologiques avec la rescinnamine un nouvel alcaloïde isolé
à partir de Rauwolfia serpentina
Proceedings Soc. Exp. Biol. and med. 1954, 86 : 120-124
- 11 - CRONHEIM C. et TOEKES I.M.
Comparaison de quelques propriétés pharmacologiques de la Réserpine et de
la Rescinnamine, deux alcaloïdes isolés de Rauwolfia serpentina.
J. of Pharm. and Exp. Therap. 1955, 113 : 13
- 12 - CRONHEIM C., STIPP C. et BROWN W.
Hypotensive agents from Rauwolfia serpentina : Reserpine and other alkaloids
J. of Pharm. and Exp. Therap. 1954, 110 : 13
- 13 - CRONHEIM C. et TOEKES M.I.
Comparison of sedative properties of single alkaloids of Rauwolfia and their
mixtures
J. of Pharm. and Exp. Therap. 1957, 119 : 357-360
- 14 - CHAUCHARD P. et MALOUE H.
Recherches sur le mode d'action centroplogique de quelques substances psycho-
tropes
C.R. de la Société de Biologie 1956, 150 : 675-680
- 15 - FORD R.V., BORRESON R.E., LINDLEY G.R. et MOYER J.H.
A comparative study of the effects of four different Rauwolfia preparations
administred parenterally
J. of Pharm. and Exp. Therap.
- 16 - HERSCHBERGER R.L., DENNIS E.N. et MOYER J.H.
Résultats obtenus avec la Rescinnamine en injection et per os dans le traite-
ment de l'hypertension.
Am. J. of the Med. Sciences 1956, 231 : 542-547

- I7 - HERSCHEBERGER R.L., HUGHES W. et DENNIS E.
Résultats cliniques dans le traitement de l'H.T.A. par la Rescinnamine
Clin. Res. Proc. 1955, 3 : 71
- I8 - HUTCHEON D.E., KOZLER V. et MORRIS D.
Action hémodynamique de la Rescinnamine
Federation Proceedings 1955, 16 : 47
- I9 - HAACK E., POPELACK A. et SPINGLER H.
Alcaloïdes du Rauwolfia : Réserpine et Rescinnamine Naturwissenschaften
1955, 42 : 47
- 20 - de JONGH D.K. et VAN PROOSKIJ-HARTZEMA E.G.
Action des différents alcaloïdes du Rauwolfia sur la T.A. des rats atteints
d'hypertension rénale expérimentale
Acta physiologica Pharm. Neerl. 1955, 4 : 175-186
- 21 - KAHLER H.J.
Sur les nouveaux alcaloïdes de Rauwolfia à action hypotensive dans les cas
de Phéochromocytome
Médiz. Klin 1958, 53 : 423-428
- 22 - KLOHS H., DRAPER M.D. et KELLER F.
Rescinnamine, alcaloïde de Rauwolfia serpentina Benth : un nouveau principe
hypotenseur et sédatif
J. Am. Chem. Soc. 1954; 76 : 2843
- 23 - Von KRONEBERG G. et SCHUMANN H.J.
L'influence des alcaloïdes du Rauwolfia, la Réserpine, la Rescinnamine et
la Cannescine sur le taux de catécholamine de la médullaire surrénale
Arzneimittel Forschung 1957, 7 : 279-280
- 24 - Von KRONEBERG G.
Rescinnamine, deuxième alcaloïde de Rauwolfia serpentina
Arzneimittel Forschung 1956, 6 : 579-582

25 - Von KRONEBERG G.

Naturwissenschaften 1954, 41 : 215

26 - LOCKET S.

Rauwolfia serpentina dans le traitement de l'H.T.A.

British Med. J. 2 avril 1955 p. 809-813

27 - LEMIEUX G., DAVIGNON A. et GENEST J.

Traitement de l'hypertension artérielle par la Rescinnamine un nouvel
alcaloïde isolé de Rauwolfia serpentina

Canada Med. Assoc. J. 1956, 74 : 144

28 - MERCIER F.

Action pharmacodynamique de la Rescinnamine

(à paraître)

29 - MOYER J.H., DENNIS E. et FORD R.

Traitement de l'H.T.A. par le Rauwolfia. Etude comparative de différents
extraits de Rauwolfia serpentina utilisés séparément

Arch. Of Internal Med. 1955, 96 : 530-543

30 - Mc QUEEN E.G. et SMIRK F.H.

Traitement médical de l'hypertension

Post graduate med. J. 1956, 364 : 85-107

31 - ORCUTT J.A. et CRONHEIM G.E.

J. of Pharm. and Exp. Therap. 1956, 116 : 45

32 - PLETSCHER A., SHORE P.A. et BRODIE P.B.

Serotonine as mediator of reserpine action in brain

J. of Pharm. and Exp. Therap. 1956, 116 : 84

33 - PLUMMER A.J., EARL A., SCHNEIDER J.A., TRAPOLD J. et BARRETT W

Pharmacology of Rauwolfia alcaloïdes

Ann. New York Acad. Sciences 1954, 59 : 8-21

34 - RIZZENTE S. et TROCCOLI R.

Contribution au traitement des H.T.A. des âges séniles et préséniles
Minerva Medica 1956, I : 96-98

35 - SCHMITT H. et Madame SCHMITT H.

Potentialisation par la Réserpine et la Rescinnamine des effets cardio-
vasculaires et respiratoires de la vératrine
C.R. des séances de l'Académie des Sciences 1957, 244 : 520-522

36 - SMIRK F.H. et Mc QUEEN E.G.

Comparaison entre Rescinnamine et Réserpine comme agents hypotenseurs
The Lancet 1955, 2 : 115-116

37 - SCHLITTLER E., Mc PHILLAMY L. et DORFMAN A.

Ann. New York Acad. Sciences 1954, 59 : 17

38 - SHORE P.A., PLETSCHER A., TOMICH E.G., CARLSSON, KUNTZMAN R. et BRODIE B.B.

Role of brain serotonin in Reserpine action
Fed. Proc. 1956, 14 : 463

39 - WINTON S.S.

Therapeutic value and limitations of an ataractic drug (Rescinnamine)
Intern. record of Med. 1957 p. 665

